

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 803

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN Hoang Chi

né le 11 avril 1933 à Cholon (Sud-Vietnam)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SYNDROME (ou DYSPLASIE) OCULO-DENTO-DIGITAL,

UN CAS AVEC MICROVOLTAGE IMPORTANT

ET DURABLE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME.

1967

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN Hoang Chi

**né le 11 avril 1933 à Cholon (Sud-Vietnam)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SYNDROME (ou DYSPLASIE) OCULO-DENTO-DIGITAL.

UN CAS AVEC MICROVOLTAGE IMPORTANT

ET DURABLE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME.

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549028_0011

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRIGAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LÉPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUGAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOIS (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre DEPARIS (M.)
	Broussais MILLIEZ (P.)
	Cochin N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine CONTE (M.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — — (Pitié)	DOMART (A.)
— — — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur de la Chaire d'Hygiène et Clinique
de la Première Enfance

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service
et nous permettre de bénéficier de son admirable
enseignement.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse dont
il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence.

En témoignage de notre respectueuse reconnais-
sance et de notre attachement.

A large letter.

Addressed to Professor Robert L. Allen.

Professor of the Chair of English at Chicago
of the University of Chicago.

Dear Sir: I am very glad to hear that you
are interested in the study of the
language.

I am a teacher in the same field and
I am a little bit of a specialist in
the field.

In the language of the two respective
languages and the two languages.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Claude POLONOVSKI

qui nous a enseigné et guidé dans la rédaction
de cette thèse.

Avec l'expression de notre grande reconnaissance.



A notre Maître,

Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Professeur de la Chaire de Pathologie Médicale

Qui a bien voulu nous recevoir dans son
Service et nous honorer de son enseignement.

En témoignage de notre gratitude et de notre
respect.



A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Raymond BASTIN

Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT

Monsieur le Professeur Agrégé Philippe SERINGE

Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU, Professeur Au collège
de Médecine des Hôpitaux

qui nous ont fait l'honneur de nous accueillir
dans leur service pendant nos années d'internat.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.



A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Jean GOSSET

Madame le Docteur Thérèse BERTRAND-FONTAINE

Monsieur le Professeur René FAUVERT

Monsieur le Professeur Agrégé Raymond JOSEPH (in memoriam)

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

qui ont bien voulu nous initier à l'apprentissage
de la médecine pendant nos années d'externat.

Avec l'expression de notre profonde gratitude.



A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Agrégé Jean SCHNEIDER (in memoriam)

Monsieur le Docteur Jacques LEPRAT, Médecin des Hôpitaux,

Messieurs les Assistants

auprès de qui nous avons trouvé aide et conseils.

En témoignage de notre reconnaissance.



Au Professeur Agrégé Henry SARAUX

qui a bien voulu nous apporter une aide
précieuse pour le travail de cette thèse.

Avec nos plus grands remerciements.



A nos Maîtres d'Internat de la Seine,

Monsieur le Docteur Pierre PRENEY

Monsieur le Docteur Claude MILLARD

qui nous ont accueilli dans leur service.

Avec notre plus grande gratitude.

A ma Femme,

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

A ma Famille,

A mes Amis

Modeste témoignage de mon affection.

INTRODUCTION

Nous avons observé dans le service de notre Maître le Professeur R. LAPLANE un syndrome malformatif caractérisé par :

- des anomalies crânio-faciales avec microphthalmie,
- une syndactylie bilatérale,
- un microvoltage important de l'électrocardiogramme.

Nous le rapportons ici car il est intéressant à plusieurs égards. En effet, il se rattache à la dysplasie oculo-dento-digitale, syndrome récent et très rare. Il rentre dans le cadre des malformations associées de la tête et des extrémités des membres, groupées sous le terme de syndromes céphalo-acroméliques, étudiés récemment par TRIDON et THIRIET. Enfin le microvoltage extraordinairement important de l'électrocardiogramme et non expliqué par une cause connue ne semble pas à notre connaissance avoir été décrit dans les syndromes malformatifs.

Nous allons successivement présenter notre observation, étudier la dysplasie oculo-dento-digitale, discuter comment nous rattachons notre cas à la dysplasie, passer en revue les divers syndromes en rapport avec notre malade. Enfin nous envisagerons les problèmes nosologiques, étiologiques et physiopathologiques qu'il pose.

P L A N D E L' E T U D E

- CHAPITRE I * Observation
- CHAPITRE II Dysplasie oculo-dento-digitale
- CHAPITRE III Discussion de l'observation
- CHAPITRE IV Syndromes céphalo-acroméliques
 - 1 - Syndrome oro-facia-digital,
 - 2 - Syndrome de François
 - 3 - Dysostose cléido-crânienne
 - 4 - Autres syndromes céphalo-acroméliques
- CHAPITRE V Considérations nosologiques, étiologiques et physiopathologiques,
- CONCLUSIONS

oOo

CHAPITRE I

OBSERVATION

L'enfant Alain T... fut adressé dans le Service à l'âge de 3 mois par le Docteur MICHON au Professeur POLONOVSKI pour une hypotrophie et des malformations multiples.

- ANTECEDENTS :

L'anamnèse n'a pas décelé d'antécédents pathologiques :

- Chez les parents, non consanguins, père âgé de 27 ans et mère de 18 ans au moment de la naissance,

- Chez la soeur âgée d'un an.

- Pendant la grossesse où pourtant la mère a signalé avoir pris des cachets de nature inconnue.

Il est né le 11 septembre 1964 au 9eme mois :

Poids de naissance : 2,600 kg, taille non mesurée,

L'accouchement a été normal.

Dès la naissance signes de souffrance avec polypnée, cyanose, refroidissement ayant motivé l'hospitalisation dans le Service du Docteur MICHON à l'Hôpital Saint Michel.

Sorti à l'âge de 2 mois, Alain pèse 3,350 kg. Il s'alimente au lait en poudre.

Aucune vaccination n'a été faite.

Le 8 décembre, Alain est hospitalisé dans le service où il est resté jusqu'au 27 juillet 1965.

- A L'EXAMEN

A l'âge de 3 mois, on est frappé par un état d'encéphalopathie profonde avec hypotonie, persistance des réflexes archaïques, absence de l'éveil.

L'hypotrophie est surtout pondérale. Poids : 3, 830 kg (- 30 %), Taille (- 10 %). Périmètre crânien : 38 cm (N : 42 cm).

Les malformations sont multiples. Elles intéressent le squelette crânio-facial, les yeux, la région endo buccale et les doigts (tableau I):

a) - Le crâne outre sa microcéphalie, est aplatie en arrière. La fontanelle antérieure est largement ouverte. Les cheveux sont rares, fins et soyeux comme du duvet.

Le massif facial est raccourci avec léger micro-rétrognathisme, un nez étroit allongé dont les ailes sont hypoplasiques, les narines ouvertes en avant.

b) - Les anomalies oculaires comprennent :

- un hypertélorisme,
- un épicanthus
- surtout une microphthalmie bilatérale (diamètre cornéen : 8 mm)

avec microfirie, strabisme convergent, nystagmus.

Au fond d'oeil la rétine a un aspect blanchâtre.

c) - Les anomalies endobuccales sont discrètes.

- insertion basse du frein de la lèvre supérieure,
- à la pointe de la langue une incisure triangulaire à sommet supérieur qui paraît être une division du frein de la langue,
- existence d'une crête maxillaire supérieure divisée en deux par un sillon longitudinal parallèle à l'axe de cette crête.

d) - Les anomalies digitales sont caractérisées par :

- une syndactylie serrée, bilatérale, symétrique des 4e et 5e doigts
- une camptodactylie,

Le reste de l'examen montre :

- une plage d'atrophie de la peau du manubrium sternal,
- un état cardiaque, pulmonaire, abdominal normal,
- les fémorales bien battantes.

Cet ensemble malformatif nous évoque la dysplasie oculo-dento-digitale. Nous avons d'emblée recherché une anomalie dentaire, qui aurait pu confirmer ce diagnostic. Mais la radiographie avant l'éruption a montré le caractère apparemment normal des germes dentaires. Ce n'est que plusieurs mois plus tard l'apparition des premières incisives montre un émail anormal avec bandes de coloration brunâtre. Puis les dents prennent un aspect jaunâtre dû à l'hypoplasie de l'émail découvrant la couleur de l'ivoire. Toute la denture provisoire sera jaunâtre. Il n'y a pas d'anomalies de forme, de situation et de l'éruption des dents.

Il s'agit bien d'une DYSPLASIE OCULO-DENTO-DIGITALE

Avant la confirmation diagnostique, nous avons fait de nombreuses explorations pour mettre en évidence d'autres anomalies. Elles devaient montrer :

A - Des anomalies radiologiques :

1 - Qui sont avant tout celles du squelette :

Au crâne, outre la grande ouverture de la fontanelle antérieure et l'absence de soudure des autres sutures, il existe un amincissement de la voûte. La base est normale, y compris la selle turque.

Les os longs sont anormaux :

- tant dans leur forme avec élargissement de tous les os longs des membres, de l'extrémité interne des clavicules et des côtes,
- que dans leur structure.

Il n'y a pas de retard d'ossification mais la calcification est perturbée :

a) - Elle n'est pas homogène, plages claires des extrémités contrastant avec la densification relative des diaphyses, stries transversales denses épiphysaires sans signes de rachitisme.

b) - Elle est anarchique : les points fémoraux inférieurs, tibiaux supérieurs, tarsiens (calcaneum astragale, scaphoïde) sont cerclés par un bord épais et présentent une image ponctuée rappelant la dysgénésie épiphysaire d'origine myxoedémateuse.

2 - L'encéphalographie gaseuse fractionnée par voie basse pratiquée à l'âge de 10 mois montre :

- une atrophie cérébrale avec porencéphalie (dilatation des sillons corticaux surtout pariétaux et frontaux, absence de dilatations des ventricules latéraux et du 3ème ventricule).

3 - L'examen du thorax, montre un gros thymus, une silhouette cardiaque normale, bien battante.

4 - U.I.V. : morphologie et sécrétion normale, des deux reins.

Voies excrétrices : une certaine gêne à l'évacuation sans anomalie visible.

B - Des anomalies électriques :

1 - L'anomalie de l'électrocardiogramme est très spéciale :

- Le fait majeur est le microvoltage généralisé à toutes les dérivations.
- Il affecte des ondes P, T et surtout le complexe rapide.
- Il est plus important dans des dérivations standards et uni-polaires des membres que dans les dérivations précordiales. L'onde R est inférieure à 1 millivolt dans les premières et à 2 millivolts dans les secondes, si bien que l'axe électrique est incalculable.

- Il est constant au cours de l'évolution où 14 enregistrements ont été faits en 2 ans montrant une légère amélioration sur les derniers.

- Il est isolé :

- . sans troubles du rythme,
- . sans troubles de repolarisation,

. sans signes de cardiopathie acquise (péricardite, hypothyroïdie) ou congénitale.

. sans troubles hémodynamiques (pouls, pression artérielle : normaux).

. non explicable par une erreur d'enregistrement.

2 - Les autres troubles électriques sont le fait d'une atteinte du système nerveux.

a) - La perturbation de l'électro-encéphalogramme s'aggrave au cours de l'évolution :

. à 3 mois activité spontanée à l'état de veille, lente avec ondes de faible amplitude.

. à 8 mois, tracé de sommeil perturbé avec ondes paroxystiques.

b) - La conduction nerveuse est perturbée :

. à 3 mois et demi : au nerf cubital : retard de conduction des fibres motrices (- 13 %) et des fibres proprioceptives (- 40 %).

. à 7 mois et demi : au nerf cubital : vitesse de conduction normale, au nerf SPI - tibial postérieur : même dissociation (retard isolé des fibres proprioceptives).

Au cours de ces examens, les potentiels d'action **sont normaux**,

c) - L'électrorétinogramme est perturbé :

. à 3 mois : les troubles portent sur le complexe a (réponse lente), sur le complexe b (réponse faible). Réaction d'épuisement au cours de 2 ou 3 stimulations.

. à 9 mois : mêmes résultats.

C - Les examens biologiques n'ont pas permis de conclure à une étiologie :

1 - Examens sanguins :

- hémogramme à l'entrée :

GR : 4.570.000

Hb : 85 %

VG : 3,92

GB : 12.000

PN : 32 %

PE : 1 %, GL : 44 %

PL = 10 %

- Au cours de l'évolution :

. hypochromie avec VG : 0,70

. fer sérique entre 22 et 53 γ %

- Médullogramme : normal,

- Ionogramme sanguin : (pH, RA, urée, Na, K, Cl) normal

- Calcémie : 104 mg/l

- Phosphorémie : 55 mg/l

- Phosphatases alcalines : 2 UK

- Protides 68 g % ~~réactions~~ de floculation : normales.

- Electrophorèse des protides et immuno-électrophorèse dans les limites normales avec légère hypo albuminémie, légère augmentation des fractions, alpha, bêta et gamma globulines.

- Ceruloplasmine plasmatique : taux normal,

- Lipides : 9 g/l

- Cholestérol : 2,6 g % (12.1.65)

2 g % (3.2.65)

1,72 g % (23.2.65)

2 - Examen des selles :

- pas de stéatorrhée,

- absence de sucres réducteurs,

- activité trypsique normale,

- test d'absorption au xylose : normal,

- recherche de sang : négative

3 - Examen des urines :

- Culot urinaire normal,

- Urée, Na, K, Cl : élimination normale pour l'âge

- Calciurie 3,4 mg/kg/24 h

- Créatininurie et créatinurie : normales,

- Sels et pigments : 0

- Chromatographie des acides aminés : normale

- Elimination des mucopolysaccharides : 12,44 mg °/∞ (taux normal)

4 - Autres examens :

- Sérodiagnostic de Toxoplasmose :

. chez la mère : 1/200

. chez l'enfant 1/100

- Caryotype normal (examen fait dans le sang)

- Explorations thyroïdiennes :

. iode protidique 9,8%

. fixation d'iode radioactif 16 % à la 3eme heure,

24 % à la 6eme heure,

43 % à la 24eme heure

. scintillographie normale

- Test de la sueur : Cl : 20 mg/l

Poids de la sueur : 569 mg

- Liquide céphalorachidien : normal

- EVOLUTION :

1 - La longue hospitalisation a été émaillée par quelques accidents infectieux : bronchoalvéolite, otite, diarrhée à colibacilles qui ont régressé sous l'influence du traitement,

- L'hypotonie s'améliore partiellement,

- Le retard psychomoteur reste considérable comme à l'entrée. A 8 mois le Q.D. est à 50 (échelle Brunet Lézine). Les réflexes archaïques persistent jusqu'à l'âge de 9 mois.

- Un traitement par extrait thyroïdien à la dose entre 2 et 6 cg par jour pendant 4 mois n'a pratiquement aucune influence sur l'encéphalopathie, ni sur l'électrocardiogramme.

2 - L'enfant a été revu :

- à l'âge de 1 an où :

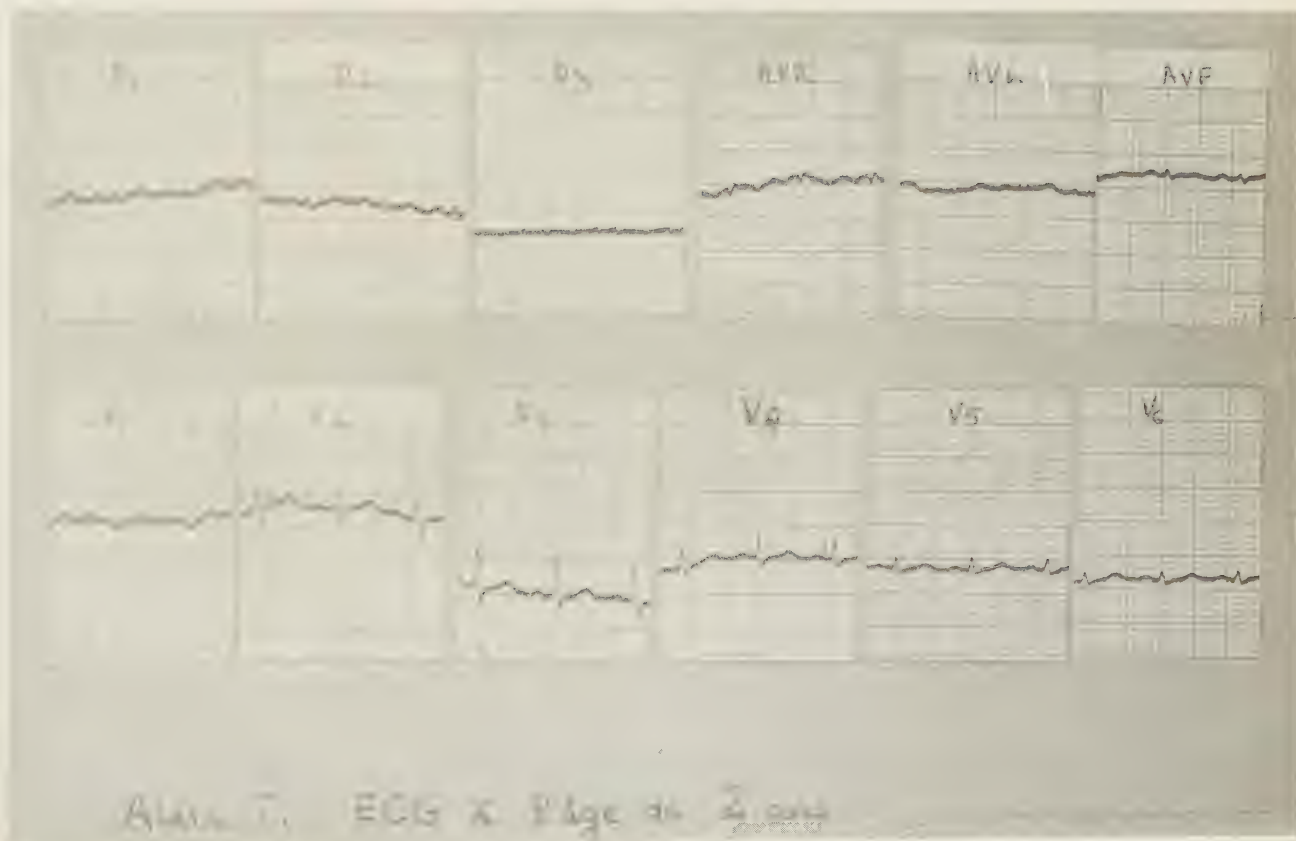
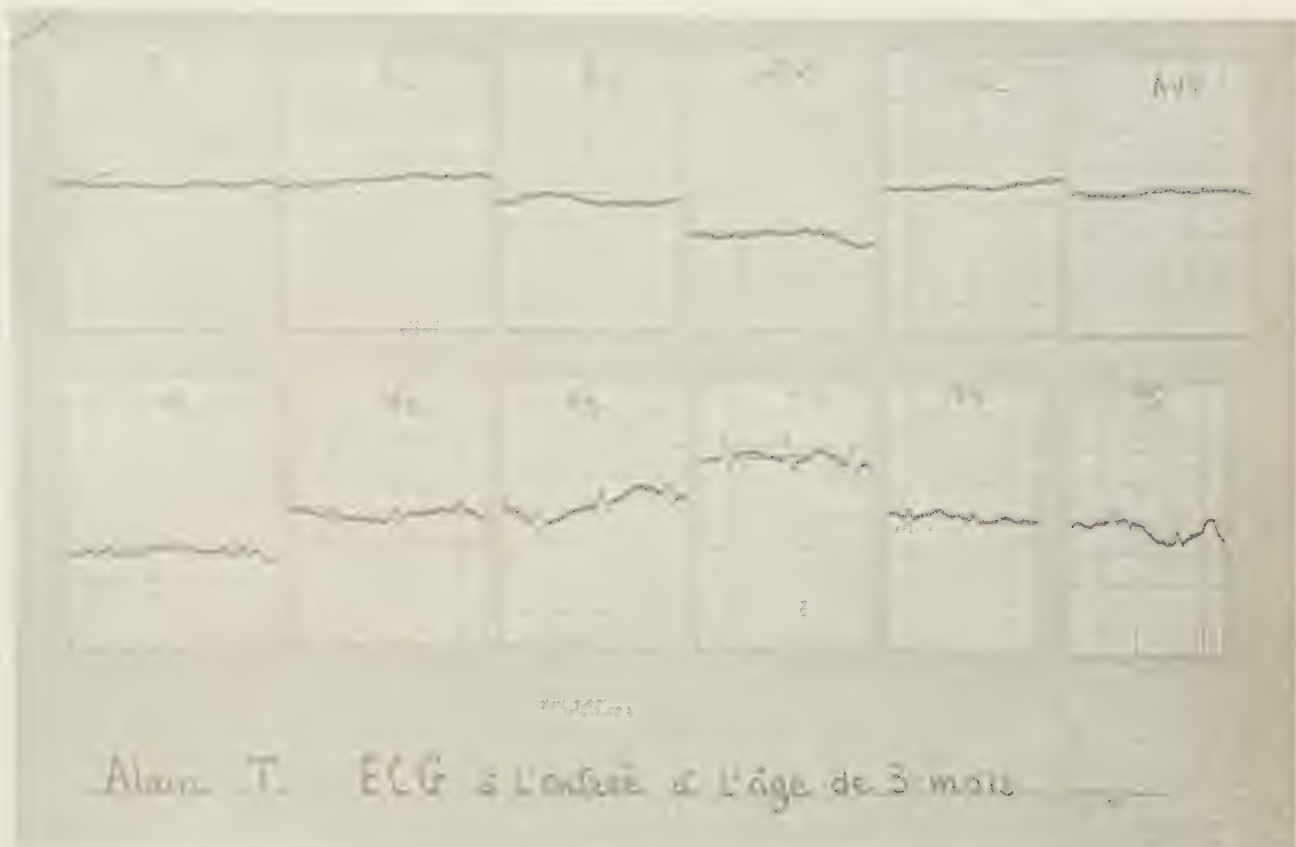
. l'éruption dentaire a permis de rattacher notre cas à la dysplasie oculo-dento-digitale.

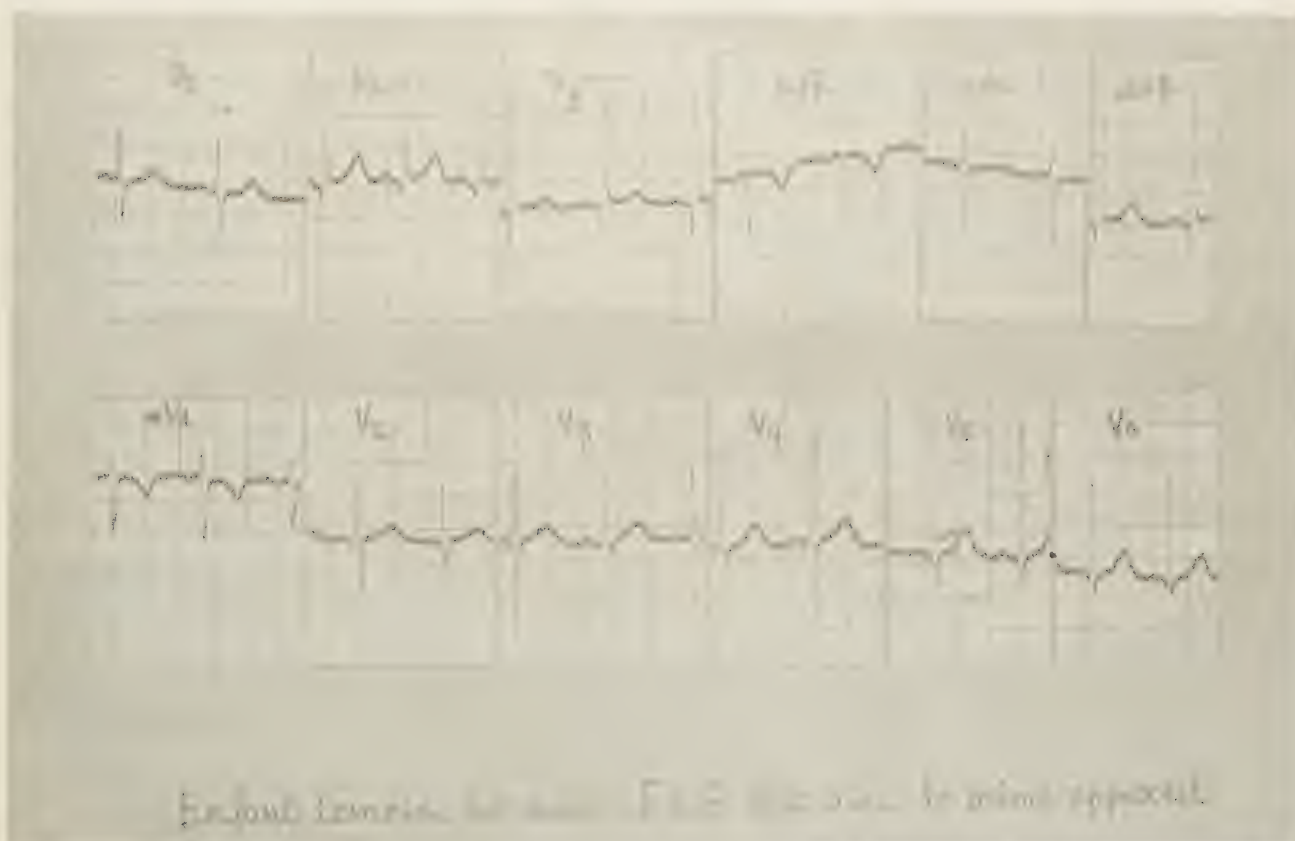
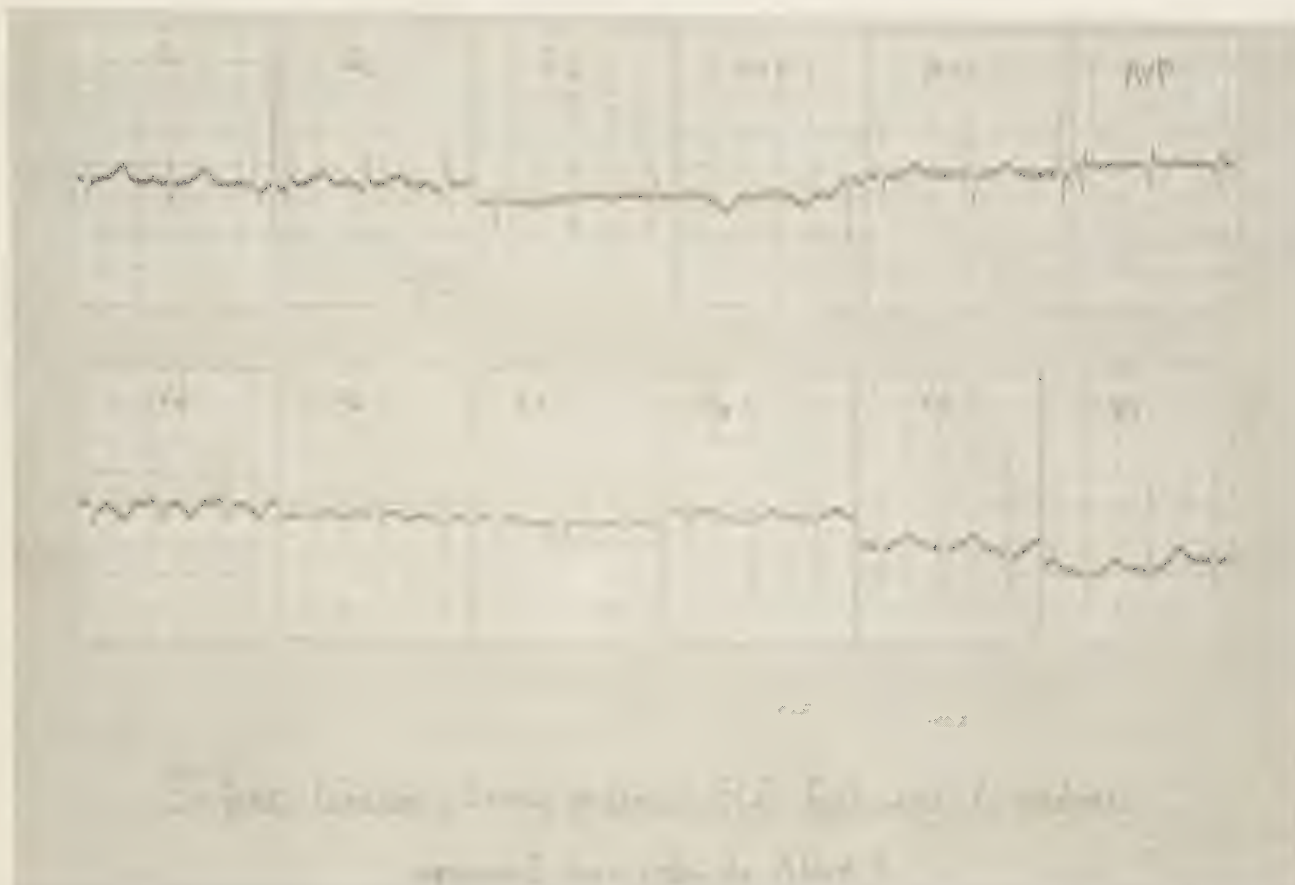
. l'électrocardiogramme est à peu près identique aux premiers
- à l'âge de 2 ans à l'occasion d'une stomatite et d'une convulsion
généralisée :

- . l'E.C.G. est légèrement moins microvolté,
- . l'E.E.G. montre de grandes ondes amples post-critiques,
- . Poids : 9,600 kg (- 19 %) - Taille : 0,79 m (- 9 %)
- . P.C. 46,5 cm (N : 49 cm)
- . la fontanelle antérieure reste largement ouverte : 6 cm

x 2,5 cm.

oOo





C H A P I T R E II

LA DYSPLASIE OCULO-DENTO-DIGITALE (ODD)

- RAPPEL HISTORIQUE

En 1957, à partir de 2 observations de LOBMAN (5) et de leurs 2 cas, MEYER-SCHWICKERATH, GRUTERICH et WEYERS (6) ont individualisé un nouveau syndrome qu'ils ont appelé dysplasie oculo-dento-digitale. Ce syndrome est caractérisé par :

- une microphthalmie bilatérale,
- un faciès particulier,
- une syndactylie des 4e et 5eme doigts,
- une hypoplasie de l'émail dentaire.

L'observation de PITTER et SVEJDA (7) semble avoir échappé à l'attention des auteurs,

En 1963, GORLIN, MESKIN et St GEME (3) ajoutent une autre observation et incluent dans la dysplasie celle de COWAN (1) présentée par ce dernier comme un cas de Léontiasis ossea.

En 1964, GILLEPSIE (2) rapportent 2 cas chez 2 frères.

En 1966 : SUGAR, THOMPSON et DAVIS (8) un autre

KURLANDER, LAVY et CAMPBELL (4) ont insisté sur les anomalies radiologiques du squelette.

En tout jusqu'à maintenant 10 cas ont été décrits dans le cadre de dysplasie ODD.

- DESCRIPTION DU SYNDROME (Tableau I)

1 - Le faciès est particulier et confère aux malades d'âge et d'origine différents un air de famille. Les 2 malades de LOBMAN (d'après MEYER SCHWICKERATH et coll) ont été confondus pendant leur hospitalisation. Le malade de COWAN avec un faciès semblable a été rattaché par GORLIN et coll. au syndrome.

Cette ressemblance est due en grande partie à un certain allongement inconstant de l'étage inférieur du visage et surtout à un nez effilé, allongé, aux ailes rétrécies hypoplasiques d'où le retroussement antérieur des narines.

2 - Les signes oculaires :

1) - La microphthalmie est constante. Elle est bilatérale. Rappelons qu'en clinique elle est appréciée par la mesure du diamètre cornéen (13 mm à la naissance).

2) - D'autres anomalies oculaires peuvent se voir :

- Anomalies iriennes :

. aspect fin spongieux (6) interprété comme une hypoplasie irienne par MEYER - SCHWICKERATH,

. excentration pupillaire,

. vestiges des membranes pupillaires (3).

- Troubles de la vision dus :

. soit à un glaucome (MEYER-SCHWICKERATH)

. soit à un trouble de réfraction sans glaucome : hypermétropie (LOBMAN et PITTER SVEJDA),

. soit à un trouble de convergence : strabisme (PITTER et SVEJDA COWAN).

. soit à une atrophie optique par rétrécissement du canal optique (COWAN).

L'électrorétinogramme peut être perturbé (SUGAR et coll.)

- épicanthus dans 3 cas (MEYER-SCHWICKERATH - 6, GILLEPSIE - 2)

- hypertélorisme (MEYER-SCHWICKERATH)

- ou hypotélorisme (GORLIN, KURLANDER - 4)

3) - Les troubles dentaires sont constants

1 - L'hypoplasie de l'émail intéresse les deux dentures. Elle confère aux dents une coloration jaunâtre, l'ivoire étant mis à nu, parfois une coloration brunâtre qui serait due à un trouble du métabolisme cuprique (MEYER-SCHWICKERATH).

Il s'y associe :

. souvent une microdentie,

. une absence de certaines dents (incisives, prémolaires) à distinguer des inclusions dentaires,

. parfois une éruption prématurée.

4 - Les anomalies des extrémités sont constantes et caractérisées par :

- leur siège bilatéral et symétrique aux 4e et 5eme doigts,

- leur aspect : syndactylie de ces doigts, ou camptodactylie du 5eme doigt,

- des anomalies radiologiques : brachy-médio-phalangie du 5eme doigt
anomalie constante mais non spécifique car retrouvé d'après GORLIN) chez les sujets normaux (1 %) chez les crétins (10 %) chez les mongoliens (60 %). Cette brachy médio phalangie peut intéresser les autres doigts ou les orteils.

5 - D'autres anomalies sont plutôt rares :

1) - L'hypotrichose localisée peut intéresser :

. les cils et les sourcils (GILLEPSIE, KURLANDER),

. les cheveux souvent clairs (GILLEPSIE, KURLANDER, SUGAR),

. les poils axillaires (SUGAR).

2) - Une atrophie faciale localisée est signalée (GILLEPSIE, KURLANDER). On peut voir encore :

3) - Une implantation basse des oreilles, une surdité (GORLIN)

4) - Un bec de lièvre, une fissure palatine (GILLEPSIE),

5) - Un microrétrognathisme (GORLIN, KURLANDER) ou un prognathisme du maxillaire inférieur (COWAN),

6) - Une microcéphalie (KURLANDER, SUGAR) ou une macrocéphalie (COWAN).

7) - Le système nerveux est en principe normal sauf dans le cas de SUGAR (QI à 80 - 90), et dans le cas de KURLANDER (QI à 80 - 90)

8) - Il n'y a pas de nanisme.

6 - Les anomalies radiologiques du squelette sur lesquelles insistent KURLANDER (4), sont difficiles à apprécier quant à leur fréquence, leur étude étant limitée à quelques cas (Tableau II).

1) - Les os longs seraient toujours atteints :

- outre la brachy médio phalangie
- l'élargissement des extrémités des os des membres.

2) - On peut voir encore :

- un élargissement de la clavicule et des côtes (KURLANDER)
- une densification du bassin (KURLANDER)
- une anomalie crânio-faciale :

. soit comme dans le cas de COWAN simulant un Léontiasis ossea avec épaississement des os de la voûte (augmentation du périmètre crânien), et des os de la face avec prognathisme,

. soit par ailleurs : une réduction de la taille des orbites avec hypotélorisme (GORLIN et coll. GILLEPSIE, KURLANDER), un microrétrognathisme (GORLIN et coll.)

3) . les vertèbres sont normales.

7 - D'autres anomalies, viscérales ou biologiques ont été trouvées chez certains malades :

- diverticule duodénal avec malrotation du grêle (SUGAR),
- troubles du rythme cardiaque avec systoles auriculaires et bas voltage de l'électrocardiogramme (GILLEPSIE),
- modifications du taux des ~~phosphatases~~ **phosphatases alcalines** soit élevées (COWAN) soit diminuées (KURLANDER),

- L'ETIOLOGIE DE LA DYSPLASIE ODD EST INCONNUE

1 - Dans le nombre limité des observations, il semble :

1)-qu'il n'y ait pas de prédominance sexuelle, 7 cas féminins pour 3 cas masculins,

2) - que l'affection est bien tolérée puisqu'elle est observée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Le plus jeune malade a 5 jours (KURLANDER) (4), le plus âgé, 31 ans (MEYER-SCHWICKERATH et coll.).

2 - L'enquête étiologique n'a ... permis d'établir de façon certaine :

1) - ni une maladie héréditaire, bien que les deux malades de GILLEPSIE survenant dans une même fratrie où la consanguinité des grands parents ait fait évoquer une hérédité autosomique récessive,

2) - ni une aberration chromosomique, les quelques caryotypes faits (GORLIN et coll - 3; GILEEPSIE - 2; SUGAR et coll, 8) étant normaux,

3) - Ni une embryopathie. PETTER et SVEDJA signalent cependant l'exposition aux rayons X pendant les deux premiers mois de la grossesse.

	Notre malade	S. de François	Dysplasie CDD
<u>Dyscrânie :</u>	microcéphalie	++	(+)
<u>Dysmorphie faciale</u>			
- Hypoplasie max. inf.	+	++	(+)
- Nez mince	+	+	+
recourbé	-	++	-
hypoplasie des ailes	++	-	++
- <u>Anomalies dentaires</u>			
de nombre, de forme	-	++	++
hypoplasie de l'émail	++	+	++
- <u>Anomalies oculaires</u>			
- hypertélorisme	+	-	hypo ou hyper
- épicanthus	+	-	+
- microphthalmie	++	++	++
- cataracte	-	++	(+)
- <u>Peau</u>			
- Atrophie cutanée	+	++	(+)
- hypotrichose			
cheveux	++	++	(+)
cils et sourcils	-	++	(+)
- Anomalies des extrémités	syndactylie	+	++
- Nanisme	retard statural	++	-
- Encéphalopathie	++	+	-
- Hérité	-	plus. cas fam.	2 cas fam.

TABLEAU I - (+) signe accessoire ou rare,
+ = signe assez fréquent, ++ signe très fréquent

Squelette	Notre malade	S. de François	Dysplasie CDD
- Os long	Extrémités élargies	Graciles	Elargis
- Côtes	Elargies	"	"
- Clavicules	Elargies	"	"
- Bassin	Normal	?	Densification
- Hypoplasie de la phalange moyenne du 5e doigt ou des autres doigts et des orteils	+	-	+
- Vertèbres	Normales	Souvent atteintes	Normales

TABLEAU II

Signes radiologiques de notre malade
du syndrome de François et de la dysplasie

CHAPITRE III

DISCUSSION DE L'OBSERVATION.

- LES SIGNES QUI PERMETTENT DE RATTACHER NOTRE OBSERVATION A LA DYSPLASIE OCULO-DENTO-DIGITALE (Tableaux I et II)

La tétrade symptomatique, absolument constante, se retrouve chez notre malade : aspect spécial du faciès, microphthalmie bilatérale, hypoplasie de l'émail dentaire, syndactylie ou comptodactylie des 4e et 5eme doigts.

I - La dysmorphie faciale est fréquente dans de nombreux syndromes malformatifs.

1) - ce qui est particulier ici et dans la dysplasie ODD c'est :

- l'aspect du nez effilé, mince avec hypoplasie des ailes et retrousse-
ment des narines,

- l'atteinte discrète du massif facial où les dérivés du premier arc
(maxillaire supérieur, mandibule, oreilles) sont peu touchés, ce qui diffé-
rencie la dysplasie ODD de la dysostose mandibulo-faciale.

- l'association à une dyscrânie qui est rare, en dehors de quelques cas
de microcéphalie (3/10 observations y compris la nôtre).

2) - Quelques syndromes où la dysmorphie faciale s'accompagne d'une
morphologie spéciale du nez sont bien différents :

- dans les dyscéphalies à tête d'oiseau dont le syndrome de François (Chapitre IV) le nez mince recourbé en bec de perroquet associé à une hypoplasie assez marquée du maxillaire inférieur confère aux malades un profil caractéristique.

- dans le syndrome oro-facio-digital (Chapitre IV) il existe comme dans la dysplasie une hypoplasie des ailes du nez mais l'élargissement de sa base et surtout l'étroitesse de la lèvre supérieure souvent fendue en son milieu sont très spéciaux .

II - La microphthalmie est toujours bilatérale chez notre malade comme dans la dysplasie ODD où on peut voir d'autres anomalies oculaires (vestiges des membranes pupillaires, aspect spongieux de l'iris....). Fait important, dans tous les cas publiés, il n'existe pas de colobome associé, dont l'existence situerait la malformation oculaire avant la 7^e semaine.

Or cette date nous semble particulière à la dysplasie (Chapitre VI, rappel embryologique).

Il existe de nombreuses causes de microphthalmie que nous reverrons.

III - L'hypoplasie de l'émail dentaire présente ici est constante dans la dysplasie ODD où les autres anomalies dentaires (de nombre, de formes) sont contingentes.

Les malformations dentaires sont intéressantes à plusieurs titres :

1) - Elles sont fréquentes au cours des syndromes malformatifs, ce qui ne doit pas nous étonner. En effet, en tant qu'organe, les dents peuvent être touchées dans tout état polymalformatif et en particulier dans les syndromes céphalo-acroméliques (notre malade, dysplasie ODD, syndrome de François, etc....) En tant qu'organe calcifié, elles sont souvent anormales dans les maladies osseuses constitutionnelles (dysostose cléido-crânienne par exemple). Enfin en tant que dérivé à la fois ectodermique et mésodermique, elles sont habituellement atteintes dans les dysplasies ectodermiques et la dysplasie chondro-ectodermique.

2) - Les anomalies dentaires peuvent aider à préciser la date à laquelle survient un syndrome malformatif. En effet, un trouble qui perturbe la formation dentaire est marquée de façon indélébile sur les dents qui une fois calcifiées, sont peu sujettes aux modifications.

A cet égard, il est intéressant de distinguer deux sortes d'anomalies dentaires (DELIBEROS, 10).

a) - Les dystrophies dentaires où le trouble survient précocement au cours de la formation dentaire. Elle se traduisent par des anomalies de nombres, de forme... pouvant aller jusqu'à l'anodontie complète.

b) - Les dysplasies dentaires n'atteignent les germes dentaires qu'une fois formés. Elles entraînent essentiellement mais pas exclusivement des troubles de calcification. On oppose classiquement :

- les dysplasies localisées :

- . prédilection pour la denture permanente,
- . atteinte élective de certaines dents (incisives et premières molaires),
- . atteinte localisée en certains points de la surface dentaire
- . fixité de la lésion.

C'est le cas de la dysplasie de Hutchinson (incisive en tournevis')

- Aux dysplasies généralisées :

- . atteinte des 2 dentures,
- . lésions évolutives

C'est le cas de l'hypoplasie de l'émail

- Celle -ci par la coloration anormale des dents peut faire discuter (BURKET, 9, p.202)

- . une mélanodontie infantile : lésions noirâtres indolores donc différentes des caries,
- . une dysplasie de Capdepont (ou denture opalescente héréditaire avec teinte ambrée).

- une coloration acquise :

- . au cours d'un traitement prolongé par la tétracycline (jaune ou brune).
 - . après incompatibilité Rh (coloration verdâtre)
 - . au cours d'une intoxication fluorée (coloration brunâtre),
- en dehors de la dysplasie ODD, l'hypoplasie de l'émail peut :
- . s'associer à nombreux syndromes malformatifs,
 - . se voir chez le prématuré ou chez le rachitique,
 - . être une anomalie héréditaire (hypoplasie brune héréditaire de l'émail).

IV - La syndactylie est fréquente, mais non constante dans la dysplasie.

On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une association fortuite car la syndactylie n'est pas rare (1 pour 3.000 naissances). Souvent elle atteint les 3e et 4e doigts et a un caractère héréditaire.

Ici comme dans la dysplasie, la syndactylie est particulière car elle affecte les 4e et 5eme doigts

Elle n'entraîne jamais de fusion osseuse, anomalie de division digitale qui situerait la dysplasie avant la 7eme semaine.

La syndactylie existe dans beaucoup de syndromes céphalo-acroméliques que nous reverrons.

- CAS DISCUTABLES DE DYSPLASIE ODD

En nous limitant à la tétrade symptomatique ci-dessus, on doit distinguer la dysplasie ODD et notre malade de certains syndromes de microphthalmie que GILLEPSIE a voulu ranger dans la dysplasie ODD. Il en est ainsi :

1 - Du malade de BRAILEY avec aniridie partielle, absence congénitale de plusieurs dents, atrésie anale et hernie ombilicale. Mais absence de syndactylie.

2 - des 5 cas de WOLFF survenant dans une même fratrie avec microphthalmie, glaucome, anomalies dentaires sans hypoplasie de l'émail, sans syndactylie.

3 - des malades de CIOTOLA et de BERLINER chez qui la microphthalmie est unilatérale.

Quant au malade de BELETTTO, il est assez proche de la dysplasie ODD avec microphthalmie bilatérale, anomalies asymétriques des extrémités, hypoplasie de l'émail.

- DISCUSSION DES PARTICULARITES DE NOTRE OBSERVATION

1 - Les anomalies radiologiques du squelette :

Chez notre malade sont proches de celles décrites par KURLANDER dans la dysplasie oculo-dento-digitale par les troubles de la tubulation des os longs. Elles sont spéciales par les anomalies absentes dans la dysplasie : retard de la fermeture de la fontanelle antérieure, dysgénésie épiphysaire, stries transversales métaphysaires.

1) - Le retard d'ossification des fontanelles de la voûte crânienne se voit :

- habituellement dans la dysostose cléido-crânienne,
- mais aussi dans l'ostéogénèse imperfecta, le syndrome de

François, la pycnodysostose.

2) - Dysgénésie épiphysaire :

a) - L'aspect dysgénésique des épiphyses tibiales supérieures, fémorales inférieures et tarsiennes a fait discuter un myxoedème. En effet chez

notre malade, outre cette dysgénésie, il existe un retard psycho-moteur, un cholestérol élevé 2,6 g/100 un microvoltage de l'E.C.G. signes en faveur d'une hypothyroïdie. Celle-ci a été éliminée par le dosage de l'iode protidique, l'épreuve de la fixation d'iode radio-actif et surtout par l'épreuve du traitement qui a fait baisser le cholestérol dont le taux ne remonte pas à son arrêt.

Rappelons qu'en dehors de la dysgénésie, les troubles squelettiques du myxoedème sont différents de ceux de notre malade. L'hypothyroïdie s'accompagne d'un retard d'apparition des points d'ossification et de l'éruption dentaire, parfois d'une densification des os du crâne et de la face, qui peut être généralisée à tout le squelette (observation de ROYER). Ces signes sont absents chez notre malade.

b) - La dysgénésie épiphysaire peut être trouvée dans d'autres affections que le myxoedème (COFFEY, 13, p.110). Il s'agit de maladies osseuses constitutionnelles avec trouble de l'ossification enchondrale qui entraîne presque toujours un nanisme.

Dans la maladie des épiphyses ponctuées, la dysgénésie déborde les épiphyses et atteint les extrémités des os, les tissus voisins (péri-articulaires).

Dans les dysplasies épiphysaires, l'ossification anormale atteint non seulement les épiphyses devenues déformées et fragmentées mais aussi les métaphyses et les vertèbres.

Elles réalisent :

- soit une dysplasie polyépiphysaire où l'atteinte est prédominante aux épiphyses (nanisme par micromélie)
- soit une dysplasie spondylo-épiphysaire tardive où l'atteinte vertébrale est majeure (nanisme par insuffisance staturale)
- soit la maladie de MORQUIO qui frappe les vertèbres et les os longs.

A côté de ces dysplasies épiphysaires généralisées avec nanisme, il faut signaler des dysplasies ou dystrophies localisées à certaines épiphyses. Celles-ci sont fragmentées et peuvent évoluer vers la nécrose.

Le type en est la maladie de Legg-Perthes-Calvé qui entraîne une nécrose des têtes fémorales (coxa-plana).

La dystrophie peut atteindre la tubérosité antérieure du tibia, le scaphoïde tarsien, le calcanéum.

Enfin, CAFFEY insiste sur l'aspect dysgénésique qui peut survenir au cours de l'ossification normale de certaines épiphyses et qui n'a aucune signification pathologique.

3 - Les troubles de la tubulation des os longs chez notre malade entraînent un élargissement de tous les os des membres, de la clavicule et des côtes.

Ces troubles se trouvent également dans la dysplasie oculo-dento-digitale déjà étudiée.

Ils surviennent aussi dans l'achondroplasie et dans les mucopolysaccharidoses.

Dans la première, l'élargissement des os longs leur confèrent un aspect trapu. Il est caractéristique aux métaphyses qui sont éversées, signe absent chez notre malade.

Dans les mucopolysaccharidoses, l'élargissement diaphysométaphysaire ressemble à celui de notre cas, mais la déformation cônique des têtes métacarpiennes, l'atteinte des vertèbres et du bassin sont particulières aux mucopolysaccharidoses. Rappelons le taux normal des mucopolysaccharides urinaires chez notre malade.

Les troubles de la tubulation osseuse se trouvent dans de nombreuses affections osseuses dont le tableau est bien différent de celui de notre malade.

Il en est ainsi :

- de la dysplasie chondroectodermique ou syndrome d'Ellis - Van Creveld (faciès lunaire, polydactylie, anomalies dentaires, unguéales cardiaques)
- de la dysplasie métaphysaire : métaphyses élargies, en flacon d'Erlenmeyer (maladie de Pyle).

- des affections condensantes du squelette :

- . ostéopétrose d'Albers-Schonberg,
- . dysplasie diaphysaire progressive de Camurati-Engelman

4 - L'existence de stries transversales métaphysaires peut évoquer :

a) - soit un syndrome de carence nutritionnelle mais chez notre malade il n'y a pas de signe de rachitisme, ni de scorbut (épreuve de charge à la vitamine C = normale) pas de diarrhée chronique,

b) - soit une intoxication par les métaux lourds (bismuth plomb) ou une intoxication phosphorée, mais dans ces cas, il existe une opacification accrue du squelette,

c) - soit une hypercalcémie idiopathique ou par hypervitaminose D : la condensation des os est caractéristique aux métaphyses par des bandes alternées, tantôt opaques, tantôt de densité normale.

II - Le microvoltage de l'électrocardiogramme est l'anomalie peut être la plus curieuse de l'observation.

Il est particulièrement important puisqu'il reste bien au dessous des valeurs définissant le bas voltage chez l'adulte (FATTORUSSO et RITTER) : R inférieur à 0,5 millivolt dans les dérivations périphériques et (R + S) inférieur à 0,9 millivolt en V2 et à 0,7 en V6. Il reste également inférieur aux valeurs minimales normales correspondant aux différents âges d'après ZIEGLER (62 bis, tableau III) et NADAS (47, p.776, Tableau IV).

Chez notre malade l'électrocardiogramme est pratiquement plat jusqu'à l'âge de 1 an. A deux ans le tracé est mieux organisé, les ondes sont plus amples mais ne dépassent pas les valeurs minimales normales chez le nouveau-né (ZIEGLER).

Le microvoltage nous a fait évoquer d'emblée la possibilité d'un myxoedème en faveur duquel il existe chez notre malade de nombreux arguments :

A 6 E	D1	D2	D3	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
1 j - 1 sem.	0	2	3	0,5	0	2	4	5	8,5	3	3	1
	6	12	15,5	7	6	13	29	43	40	35	28	16
1 sem-1mois	1,5	1,5	2	0	0	1,5	5	8	5,5	6	4	1
	8,5	13,5	17	6	7	15	25	33	36	37	34	24
1 m. - 3 mois	2,5	1,5	1	1	1	2	3,5	10,5	17	7	10	4
	14	5	24	4,5	9,5	19	20	28	28,5	28,5	21	18
3m - 6 mois	2,5	6	3,5	0	0,5	4	4	8	14	11	13	6
	13,5	24	22	5	8	21,5	18	30	26	36,5	26	22
6 m - 1 an	3,5	4,5	2	0	1	1	3	8	10	11	11	4
	17	22	22	4,5	10	17,5	17	27,5	27	33	28,5	20
1 an - 3 ans	2,5	2	1	0	1	1	4	7	10	10	11	5
	17	28	19	6	9,5	20	18,5	24	33	41	40	25

TABLEAU III

Amplitudes minima (chiffre supérieur) et maxima
en 1/10 mV des ondes R (d'après Ziegler.)

Onde	Age		V1	V2	V4	V5	V6
R	0 - 9 mois	Minima 10 %	2 5	5 9	4 10	2, 5 7, 5	0, 25 1
		Minima 10 %	0, 5 3, 5	3 8	6 10, 75	4 8	2, 5 5
	10 m - 2 ans	Minima 10 %	0 1	0, 25 3	0, 25 5, 75	1 2	0 0, 5
		Minima 10 %	0, 25 1, 5	0, 25 7	2 5	0 1, 5	0 0, 25
S	0-9 mois	Minima 10 %	0 1	0, 25 3	0, 25 5, 75	1 2	0 0, 5
	10 m - 2 ans	Minima 10 %	0, 25 1, 5	0, 25 7	2 5	0 1, 5	0 0, 25

TABLEAU IV

Amplitudes en 1/10 mV des ondes R et S
(d'après NADAS) minima
10 % = pourcentage de cas au dessous du
voltage indiqué

retard psychomoteur, retard statural, dysgénésie épiphysaire, cholestérol élevé. Mais l'exploration thyroïdienne, le traitement d'épreuve par extrait thyroïdien ont infirmé le diagnostic.

La persistance de l'anomalie électrique apparemment bien tolérée nous a conduit à rechercher systématiquement les causes du microvoltage.

A - Les erreurs techniques, causes du bas voltage :

La pratique quotidienne de l'E.C.G. ne doit pas faire oublier la perfection et la complexité que requiert sa réalisation.

LEMMERZ et SCHMIDT (42) ont insisté sur la fréquence des défauts techniques qui pourraient induire le médecin en erreur dans l'interprétation de l'E.C.G.

Certains de ces défauts peuvent entraîner un bas voltage. Il peut s'agir :

1 - d'une mauvaise technique d'électrode qui a pour effet d'augmenter la résistance de transmission peau-électrode d'où la nécessité de bien appliquer les électrodes sur une peau saine et propre, en général par l'intermédiaire d'une pâte conductrice.

Les erreurs fréquemment rencontrées sont : l'étalement sur la peau d'une pâte conductrice, d'une solution électrolytique, de particules métalliques (métallurgiste) qui crée un courant de court-circuit.

2 - d'un mouvement défectueux du levier d'inscription, dû à :

- un frottement excessif sur le papier enregistreur (faible amplitude de R avec ST sus dénivelé).

- un mauvais réglage de la ligne iso-électrique, fortement dévié par rapport à l'axe du levier.

3 - D'un mauvais fonctionnement de l'appareil lui-même :

- dans l'amplificateur : panne de lampe, erreur de proportionnalité,

- dans le dispositif d'étalonnage (diminution de la tension du pile d'étalonnage).

4 - d'une mauvaise conduction du câble :

- interruption du câble (tracé plat dans la dérivation correspondante),

- court-circuit :

. soit entre l'âme du câble et l'isolant (interférence du courant alternatif sur le tracé),

. soit entre les âmes de deux câbles (tracés identiques sur deux dérivations correspondantes).

Ces nombreuses causes d'erreur ne peuvent pas être retenues pour expliquer le microvoltage chez notre malade. Nous avons enregistré 10 E.C.G. entre l'âge de trois mois et l'âge de deux ans avec trois appareils différents, tous à levier. Ces appareils ont été utilisés pour enregistrer les E.C.G. chez d'autres malades où il n'existe pas de signe de défaillance technique.

B - Nous n'avons pas trouvé de modification des tissus conducteurs :

1 - Le caractère, discret certes, de dysplasie ectodermique chez notre malade (alopécie légère, aplasie cutanée du manubrium sternum, hypoplasie de l'émail) nous a orienté vers la possibilité d'un trouble de la conduction cutanée. Ceci semble écarté car un enregistrement en se servant d'aiguille comme électrode montre un microvoltage identique.

2 - Il existe d'autres troubles conducteurs (FATTORUSSO et RITTER - 27 bis, p. 56) en fait rapidement éliminés ici :

- excellents conducteurs autour du cœur : péricardite, épanchements pleuraux, stase et oedème pulmonaire,

- mauvais conducteurs autour du cœur : pneumothorax, pneumopéricarde, poumon mal vascularisé, emphysème),

- augmentation du liquide extra cellulaire : obésité, oedème.

C - La recherche d'une variation physiologique du voltage a été négative. Une telle éventualité n'est pas impossible car le microvoltage est isolé sans autres troubles électriques, de la repolarisation ou des rythmes et sans signe de cardiopathie.

Il est apparemment bien toléré et s'améliore légèrement au cours de l'évolution.

1 - Il n'est pas dû à une variation de l'axe électrique du coeur qui n'entraîne jamais un microvoltage généralisé à toutes les dérivations.

Chez le nouveau-né et surtout chez le prématuré il existe souvent un bas voltage dans les dérivations périphériques et dans les dérivations précordiales gauches. Mais le voltage est ample dans les précordiales droites. Ceci se traduit par un axe électrique antérieur et droit à la naissance. Ultérieurement l'axe tend à gauche en même temps que la masse du ventricule gauche s'accroît (voir GERARD, LASKY et SEICHTER - 31, GUNTHEROTH - 35, WALSH - 59).

2 - Au cours de la vie foetale on a pu enregistrer l'E.C.G. dont le voltage est faible. Avec les électrodes abdominales et intravaginales on a obtenu seulement des complexes rapides dont le voltage ne dépasse pas 0,05 mV (MERGER - 45, MAYES et coll - 44).

Ce microvoltage est certainement dû au milieu conducteur dont la poche des eaux et peut être à l'activité électrique du coeur foetal. En effet sur les E.C.G. pris par CRANGU et coll. (24), sur des foetus âgés de 3 semaines à 4 mois, immédiatement après extraction de l'utérus, le voltage est nettement plus élevé allant de 0,25 mV à 0,5 mV. On ne peut pas cependant déduire que ces chiffres relativement bas par rapport à ceux du nouveau-né traduisent l'activité électrique réelle du coeur foetal. Il s'agit en effet de foetus non viables où l'E.C.G. a été enregistré quelque temps avant la mort.

3 - Chez l'adulte, LAPIN (39) a rapporté un cas de microvoltage important : R ne dépasse pas 0,2 mV dans les dérivations périphériques et dans les précordiales sauf en V 4 où R atteint 1 mV. Le sujet, âgé de 31 ans, souffre

de douleurs précordiales, de palpitations et de malaises. Il ne présente aucun signe objectif, clinique et radiologique de cardiopathie. L'auteur considère que l'E.C.G. est à la limite du pathologique du fait du caractère isolé du micro-voltage.

D - Nous avons recherché en pathologie les causes du microvoltage en dehors du myxoedème :

1 - Dans les syndromes polymalformatifs, les anomalies isolées de l'électrocardiogramme semblent rarissimes.

Nous avons vu que dans la dysplasie oculo-dento-digitale, GILLEPSIE a signalé chez un malade de 13 mois un bas voltage de l'E.C.G. avec extrasystoles auriculaires.

Notre malade paraît être le deuxième cas de dysplasie O.D.D. avec microvoltage.

Nous n'avons pas trouvé d'autres observations de microvoltage isolé avec polymalformations. Ce qui souligne l'intérêt de notre cas et de celui de GILLEPSIE.

D'autres anomalies électriques isolées de l'E.C.G. peuvent se voir :

- chez certains mongoliens où BUFFONI (18) a signalé l'existence de grandes ondes P et T, apparemment sans signes de cardiopathie,
- dans le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen (FRASER, FRAGGART, MURPHY, 29) qui associe :
 - . une surdité congénitale par absence de l'organe de Corti,
 - . un allongement de QT portant essentiellement sur le temps de repolarisation,
 - . une évolution émaillée de syncopes.

2 - Il existe de nombreux états où l'atteinte myocardique peut entraîner un bas voltage qui s'accompagne généralement des troubles de la repolarisation. Mais notre malade n'a pas présenté au cours de l'évolution des signes en faveur d'une de ces étiologies.

a) - dans les cardiopathies d'origine ischémique par infarctus du myocarde ou dues à l'artériosclérose (LAPIN, 39), le bas voltage, lorsqu'il existe, n'est jamais généralisé. Il survient dans les dérivations périphériques et dans une ou plusieurs, mais pas toutes les précordiales.

b) - dans les myocardites aiguës (NADAS - 47, p.226), le bas voltage s'accompagne habituellement des troubles de conduction.

c) - Dans de nombreuses myocardopathies (GODEAU et ROSENTHAL, Coeur et vaisseaux EMC ,11050 A 50) on peut voir un bas voltage.

Ce groupe hétérogène est marqué par :

- une cardiomégalie évoluant plus ou moins rapidement vers l'insuffisance cardiaque. En fait une microcardie peut se voir.

- des troubles de l'E.C.G. où le bas voltage, s'il existe, est rarement généralisé aux précordiales.

- des étiologies multiples : myocardopathies primitives ou secondaires à une infection, une maladie de surcharge, une carence nutritionnelle, etc....

Au cours des infections aiguës, le bas voltage est dû habituellement à une myocardite où de façon plus discutable à une hyperthermie, à un hémopéricarde mécanismes avancés par PARSONS (48) pour expliquer l'aplatissement de QRS et de T dans des cas de paludisme et de leptospiroses.

Dans les cardiopathies de surcharge, le bas voltage est fréquent :

- dans l'amylose cardiaque, il survient dans 71 % des cas d'après HIMBERT et LENEGRÉ et 80 % d'après ELIOT. Il s'accompagne de troubles de la repolarisation, de la conduction, parfois d'une onde Q trompeuse.

- dans l'hémochromatose, le microvoltage se voit dans plus de la moitié des cas : (GOGLIN et ABASTADO, 34), il existe également une onde T aplatie ou inversée, un décalage de ST, des troubles de la conduction. Les anomalies électriques sont précoces et peuvent précéder les autres signes de cardiopathie.

Dans les collagénoses telles que, sclérodermie (WINDESHEIM et PARKIN - 62), dermatomyosite (19 % des cas d'après WAKAI et coll. 58), le

faible voltage peut survenir en l'absence de toute myocardite. Il relèverait alors des modifications électriques de la peau et des muscles.

Dans les endocrinopathies, le microvoltage peut survenir dans deux types de cardiopathies (RAAB W., 49).

- dans le premier type, représenté par le coeur myxoedémateux, le gros coeur est dû à l'infiltration myxoedémateuse du myocarde mais surtout à la péricardite. L'association au microvoltage de la disparition de ST et d'un T arrondi en dôme d'où le profil en mosquée de QRS-ST-T serait caractéristique du myxoedème (ERTRUGRUL, 27)

- dans le deuxième type représenté par les insuffisances surrénale et hypophysaire, il existe une microcardie, un microvoltage de l'E.C.G. avec bradycardie, allongement de QT, et en cas d'insuffisance surrénale, troubles de la repolarisation.

Dans les carences nutritionnelles, le coeur peut être touché :

- dans l'insuffisance cardiaque à gros débit du beri beri le bas voltage est rare (SHURE et coll. 52).

- dans l'aribo flavinose Russo (51) a trouvé chez 22 malades 54 % avec bas voltage qui pourrait être dû aux troubles électrolytiques du fait des diarrhées associées.

- dans les carences multiples sévères : sous-alimentation globale surtout KWASHICKOR, il existe (CRONJE et PRETORIUS, 25, DEAN, 26, SMYTHME et coll., 53).

- une microcardie,

- un microvoltage des ondes QRS, P, T et des troubles de la repolarisation.

Le microvoltage aurait une signification péjorative car l'évolution en serait plus grave (SMYTHME et coll. 53).

III - LES MALFORMATIONS CEREBRALES

Sont rares en regard de la relative fréquence de l'encéphalopathie dans les syndromes céphaloacromélique (KISSEL, DUREUX, TRIDON, 63 p.159) et (SERRATRICE, TATOSSIAN, 64 p.91).

Dans la dysplasie oculo-dento-digitale le système nerveux ne semble pas touché. Seuls deux malades ont un Q.I. un peu faible (80 - 90). Notre observation est donc particulière avec son atrophie cérébrale, son encéphalopathie profonde, les troubles de l'activité électrique à l'E.E.G. à l'électro-rétinogramme et les troubles de la conduction nerveuse.

Dans les autres syndromes malformatifs associés de l'extrémité céphalique et des extrémités des membres, l'atrophie cérébrale est rarement signalée bien que l'encéphalopathie constitue dans certains cas un signe essentiel (syndrome oligophrénie, microphtalmie, syndrome de Laurence-Moon...)

Nous verrons que l'association de malformations cérébrales et cranio-faciales est intéressante sur le plan embryologique (chapitre V).

L'association encéphalopathie-hypoplasie de l'émail dentaire ne semble pas fortuite car la survenue de l'hypoplasie de l'émail dentaire est nettement plus fréquente chez les encéphalopathes que chez les enfants normaux (VIA et CHURCHILL, 66).

L'Association malformation cérébrale-anomalie de l'E.C.G. est peu connue.

A notre connaissance notre malade semble être le seul exemple d'atrophie cérébrale associée à un microvoltage de l'E.C.G.

Ailleurs on a observé :

- dans l'anencéphalie, une bradycardie, des extra systoles, des blocs (SLOER, 65),

- dans l'encéphalopathie mongolienne des grandes ondes P et T (BUFFO. . . NI, 18),

Dans les lésions cérébro-méningées acquises, on connaît les troubles électriques surtout de repolarisation (WIART, 67).

Le mécanisme de l'anomalie électrique dans les atteintes cérébrales en l'absence de désordres hydroioniques, serait un trouble neuro-végétatif qui s'exprime par :

- soit une hypothermie dont on connaît les retentissements sur l'ECG (65),
- soit un trouble vasomoteur coronarien (WIART, 67),
- soit un trouble de l'électrogénèse cardiaque (WIART, 67)

Cette dernière hypothèse semble particulièrement séduisante par le caractère isolé, bien toléré et durable du microvoltage chez notre malade. Nous verrons (chapitre V) que par élimination des autres causes du microvoltage, elle restera la seule plausible dans notre cas.

CHAPITRE IV

LES SYNDROMES CEPHALOACROMELIQUES

Notre malade est un exemple de ces syndromes qui associent les malformations de l'extrémité céphalique et des extrémités des membres.

Il est évident qu'ici nous ne pouvons pas étudier tous ces syndromes dont le nombre peut être multiplié à l'infini. Nous nous bornons à étudier certains d'entre eux qui ont un rapport avec notre malade.

Nous insistons sur 3 syndromes :

- le syndrome oro-facio-digital qui ne doit pas être confondu avec la dysplasie ODD,
- le syndrome de François qui présente de nombreux points communs avec notre malade, dont la microphthalmie, les anomalies dentaires, les dysplasie ectodermique localisée,
- la dysostose cléidocrânienne, dont le retard de fermeture des sutures et les anomalies claviculaires existent chez notre malade.

Nous passerons en revue rapidement un certain nombre d'autres syndromes qui ont peu de rapport avec notre malade, en empruntant dans une certaine mesure à TRIDON et THIRIET (107).

I - LE SYNDROME ORO-FACIO-DIGITAL (OFD)

Individualisé depuis une dizaine d'années, le syndrome OFD doit être distingué de la dysplasie oculo-dento-digitale.

- Rappel historique :

En 1954, à partir de 8 observations toutes de sexe féminin parmi les 500 cas de division palatine, Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME décrivent un syndrome de "dysmorphie des freins buccaux" caractérisé par :

- des freins buccaux anormaux,
- une lobulation de la langue,
- des malformations associées plus ou moins fréquentes mais non constantes :

- . dysmorphie crânio-faciale,
- . division palatine,
- . anomalies dentaires et digitales.

Par la suite d'autres observations, toujours dans le sexe féminin, sont rapportées par divers auteurs.

En 1957, GROB avec 6 observations décrites sous le nom de "dysplasie linguo-faciale",

En 1960, FUHRMAN et VOGEL avec 2 observations,

En 1961, HANENSTEIN avec 2 observations,

En 1962, GORLIN et PSAUME qui, à partir de 4 nouveaux cas de la même famille ont donné une description du syndrome qu'ils ont appelé oro-facio-digital.



Fig. 7 - Syndrome OFD (malade de Wahrman)
Absence de microphthalmie, élargissement de la
base du nez, hypoplasie unilatérale des ailes,
fente médiane de la lèvre supérieure.



Fig. 8 - Syndrome OFD (malade de Rucos)
Discrète fente de la lèvre supérieure.



Fig. 9 - Syndrome OFD. Langue polylobulée
typique (d'après Gorlin)

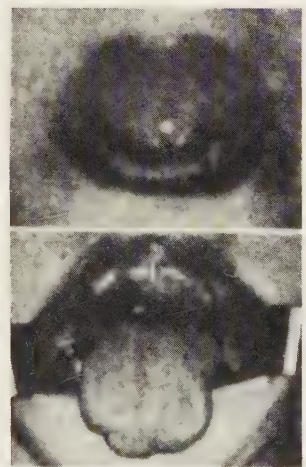


Fig. 10 - Syndrome OFD. Lobulation dis-
crète de la langue (d'après Ruess).

La même année, RUESS rapporte 12 observations.

En 1964, DOEGE a eu le privilège d'observer 15 cas répartis sur cinq générations d'une même famille.

En 1966, WAHRMAN et coll. à propos d'un cas chez un garçon, passent en revue les rares observations (6 en tout) survenant dans le sexe masculin'.

Actuellement une soixantaine de cas du syndrome OFD sont connus.

- DESCRIPTION DU SYNDROME

(D'après Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME, 77, GORLIN et PSAUME 73, RUESS et coll, 80, HOOFT et JONGBLOET, 74, DOEGE et coll. 69).

1 - Les manifestations endo-buccales sont essentielles sinon constantes pour le diagnostic.

1) - La dysplasie des freins buccaux, toujours présente, semble être en grande partie responsable des anomalies linguales, palatines et alvéolo-dentaires.

- Normalement, il existe des freins buccaux qui sont minces : le frein de la langue, les freins vestibulaires (3 supérieurs dont un médian et 2 latéraux, 3 inférieurs de même siège).

- Anormalement, les freins sont hypertrophiés, dédoublés ou divisés en plusieurs branches ; leur trajet est aberrant.

Les freins vestibulaires supérieurs se terminent sur le rebord gingival entraînant des sillons alvéolaires et des anomalies dentaires : diastème des incisives centrales par le frein médian, déplacement des canines en dedans par des freins latéraux. Dans les cas graves, ils se terminent sur le palais créant alors une fissure palatine de forme irrégulière et de siège paramédian, bien différente de la division palatine isolée médiane et régulière.

Les freins vestibulaires inférieurs se terminent sur le rebord gingival, sur le frein lingual et sur la langue créant suivant les cas une fissure médiane ou une polylobulation de la langue.

A la base d'insertion des freins anormaux il peut exister des fistules borgnes. Ces freins sont formés par du tissu conjonctif condensé.

2 - Les anomalies linguales :

- outre la lobulation de la langue, phénomène constant avec les freins buccaux (Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME, GORLIN et PSAUME),

- les tumeurs linguales sont signalées par DOEGE et coll. 69 : tumeurs jaunâtres situées souvent à la pointe et contenant des glandes muqueuses aberrantes, un stroma fait de muscles lisses et du tissu conjonctif, un épithélium hyperplasique et kératinisé. Ces tumeurs linguales s'associent souvent aux tumeurs cutanées (DOEGE et coll., 69).

- parfois la langue est incomplètement différenciée du tissu du plancher buccal (RUESS et coll. 80).

3 - Les divisions palatines sont très fréquentes mais non constantes : chez 20 des 22 malades passés en revue par GORLIN et PSAUME, chez 12 des 15 malades de DOEGE et coll. Le palais osseux, le palais mou, y compris la luette sont atteints.

4 - Les anomalies dentaires sont également fréquentes :

- anomalies de nombre (dents absentes ou surnuméraires, inclusions dentaires),

- anomalies de forme (incisives côniques)

- malposition (des canines supérieures),

- hypoplasie de l'émail rare (deux fois d'après GORLIN).

II - LES AUTRES MANIFESTATIONS SONT DE FREQUENCE VARIABLE

1 - La dysmorphie crânio-faciale est fréquente (2/3 des cas d'après PETIT, Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME),

Le faciès est caractéristique avec son hypertélorisme, son nez élargi à la base aux ailes hypoplasiques, sa lèvre supérieure étroite ou fissurée en son

milieu (pseudo bec de lièvre d'après GORLIN) son microrétrognathisme par hypoplasie du maxillaire inférieur.

Le crâne présente souvent des bosses frontales et des signes radiologiques (SCHWART et FISH, 81) :

- ouverture de l'angle de Welker (nasion - selle-basion) avec surélévation de la lame criblée et des petites ailes du sphénoïde,
- allongement de la partie inférieure de la face par élévation des orbites,
- hypertrophie de la voûte.

2 - Les anomalies digitales sont très fréquentes (chez 14 des 22 malades de GORLIN, chez 7 des 12 malades de RUESS et coll, chez 12 des 15 malades de DOEGE et coll.)

- les malformations sont variées : brachydactylie, syndactylie, clinodactylie ou camptodactylie, rarement polydactylie,

- les manifestations radiologiques seraient constantes, plus marquées aux mains qu'aux pieds (SCHWARTZ et FISH) : à la naissance les métatarses, les métacarpes et les phalanges sont courts et épais ; au cours de l'évolution, ces os présentent des zones réticulées, certains se raccourcissent, d'autres s'allongent, d'autres encore se dévient.

- le reste du squelette, les os longs, les vertèbres, le bassin, la maturation osseuse sont normaux.

3 - Le système nerveux peut être atteint :

- le tremblement digital signalé par Mme PAPILLON-LEAGE est rare.

- le retard mental existe dans 1/3 à 1/2 des cas (RUESS et coll., DCEGE et coll.)

- les anomalies cérébrales sont rares, en regard de la fréquence du retard mental : hydrocéphalie avec parenchymal, hygrome sous dural, hydraencéphalie, microcéphalie, agénésie partielle du corps calleux.

4 - Les anomalies cutanées et pilaires sont rares : peau granuleuse, tumeurs cutanées, cheveux secs, rares avec plages d'alopécie.

5 - Une polykystose rénale, hépatique et pancréatique a été signalée par DOEGE chez une mère, et une fille toutes deux atteintes du syndrome O.F.D.

- FORMES CLINIQUES

Le syndrome O.F.D. est polymorphe (Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME, DOEGE et coll.)

I - IL SURVIENT PRESQUE TOUJOURS dans le sexe féminin :

On peut distinguer :

1 - Les formes dites bénignes limitées à l'hypertrophie des freins, à la lobulation de la langue et au faciès si particulier du syndrome.

2 - Les formes graves avec en plus une division palatine et des anomalies alvéolo dentaires importantes.

3 - Les formes avec nombreuses malformations associées, non indispensables pour le diagnostic : malformations digitales, cérébrales.....

4 - Les formes frustes à minima dont le diagnostic peut être évoqué devant les anomalies endo buccales discrètes (exemple : malpositions dentaires associées à une hypertrophie du frein buccal).

5 - Certaines observations décrites avant Mme PAPILLON-LEAGE ont été rattachées par cet auteur au syndrome :

- observation de CRAUSTE (1901) : chez une fille avec freins buccaux anormaux, langue échancrée, tumeurs linguales, clinodactylie,

- observation de MACE (1906) : chez une fille avec langue polylobée, division palatine, syndactylie,

- observation de VEAU (1921) bifidité linguale avec freins buccaux.

II - LES FORMES SURVENANT CHEZ les sujets masculins sont très rares (Tableau V).

WAHRMAN et coll. (82) ont colligé 6 cas. Ils ne reconnaissent comme authentiques du syndrome que leur propre cas et celui de KUSHNICK et coll. (76). Les cas de HELBIG et de DOEGE ne répondent pas aux critères du diagnostic, car ils ne présentent pas les signes constants que sont la lobulation de la langue et l'hypertrophie des freins. Les deux cas de HOOFT et JONGBLEET sont discutables car malgré la présence des anomalies linguales, palatines et digitales, l'hypertrophie des freins n'est pas certaine.

- PROBLEMES ETIOLOGIQUES POSEES PAR LE SYNDROME OFD

I - LA MALADIE EST RARE :

- par rapport aux divisions palatines ou becs de lièvre : 8 pour 500 cas (Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME), 12 pour 1000 cas (GORLIN et PSAUME), 8 à 16 pour 1000 cas (RUESS et coll.)

- très rare par rapport au nombre de naissances 0,0225 pour 1000 naissances, en admettant une fréquence de 15 pour 1000 becs de lièvre ou divisions palatines, ceux-ci étant de 1,5 pour 1000 naissances.

En fait la fréquence véritable du syndrome serait plus élevée si l'on étudiait systématiquement tous les becs de lièvre et les divisions palatines (RUESS et coll.)

II - LA PREDOMINANCE DU SYNDROME dans le sexe féminin s'explique d'après certains auteurs (GORLIN et PSAUME, RUESS et coll. 80, DOEGE, 69), par la léthalité de l'affection chez le mâle.

1 - En effet, dans les familles où l'on observe le syndrome O.F.D. le sexe ratio se rapproche de 2/1 en faveur des filles, faisant supposer que les foetus mâles ne sont pas viables. DOEGE a rapporté à cet égard la généalogie d'une famille d'origine écossaise, transplantée aux Etats Unis et comprenant 78 membres répartis en 5 générations :

TABLEAU V

Signes	Chez les filles	Garçon , cas de Hel- big	Garçon : cas de Doege	Garçon : Cas I de Hooft	Garçon cas de 2 de Hooft	Garçon : cas de Kus- hnick et coll	Garçon : cas de Wah- rman et C.
Langue lobulée	constante	-	-	+	+	+	+
Freins hyper- trophiques	constante	?	+	?	?	+	+
Anomalies palatines	Très fré- quentes	+	-	+	+	+	+
Bec de lièvre médiane (lèvre supérieure)	Fréquent	-	-	?	+	+	+
Anomalies digitales	Fréquentes	+	?	+	+	-	+
Anomalies du nez	Fréquentes	-	-	-	+	+	+

- les ancêtres (I) sont normaux et consanguins.

- ils donnent naissance à une fratrie de 10 filles, 5 garçons. La fille (II, 9) est la première de la famille à être atteinte du syndrome O.F.D.

- Dans sa descendance, en ne tenant compte que des fratries des femmes atteintes, il existe :

. 21 filles dont 14 atteintes du syndrome

. 12 garçons dont peut être un atteint,

Soit un sexe ratio $\frac{\text{filles}}{\text{garçons}} = 1,75$

. 8 avortements au cours des premiers mois surviennent chez 3 femmes atteintes.

En supposant que les foetus décédés soient des mâles, on aura un sexe ratio $\frac{\text{filles}}{\text{garçons}} = \frac{21}{20} \approx 1$. Fait important, les fratries nées des sujets normaux des 2 sexes sont indemnes.

2 - Le phénomène du sexe ratio en faveur des femelles est retrouvé :

- en pathologie humaine, dans certaines affections génotypiques telles que l'incontinentia pigmenti et le syndrome cervico acoustique,

- en pathologie animale où l'atrésie anale mortelle chez les porcs mâles est compatible avec la vie chez les femelles grâce à une fistule recto-vaginale associée,

3 - Si le syndrome O.F.D. est léthal pour les mâles, on éprouve des difficultés pour expliquer les 2 cas authentiques du syndrome rapporté par KUSHNICK et WAHRMAN et coll.

. pour le cas de KUSHNICK, il semble que la léthalité pour un sexe ne soit pas constante comme dans l'incontinentia pigmenti par exemple.

. pour le cas de WAHRMAN et coll. ces auteurs supposent que l'affection étant liée au chromosome X, elle est mortelle dans l'hétérozygotisme XY (garçons avec caryotype normal) et qu'elle est viable dans l'hétérozygotisme XXY (cas des auteurs) grâce au chromosome X supplémentaire.

III - L'ETIOLOGIE DU SYNDROME EST ENCORE TRES DISCUTEE

1 - Certes le caractère familial ne fait pas de doute (DOEGE et coll., GORLIN et PSAUME, RUESS et coll.) mais le mécanisme de sa transmission n'est pas claire :

- autosomique et léthale pour le mâle (DOEGE et coll.)
- liée au sexe, dominante et léthale pour le mâle (DOEGE et coll., GORLIN et PSAUME),
- liée au sexe et récessive (Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME)
- liée au chromosome X, hypothèse qui semble être confirmée par l'observation de WAHRMAN et coll.

2 - Dans les cas sporadiques, l'hypothèse d'une aberration chromosomique soulevée par PATAU n'est pas certaine. En effet, dans une vingtaine de cas avec étude chromosomique, seuls 2 cas présentent une anomalie chromosomique certaine :

- le cas de KUSHNICK et coll. avec un caryotype 47 (45 A + XY) dû à un autosome supplémentaire soit du groupe A, soit du groupe C, que les auteurs interprètent comme une trisomie totale responsable du syndrome.
- le cas de WAHRMAN et coll. avec un caryotype 47 (44 A + XXY) où les auteurs considèrent qu'il s'agit d'une association fortuite mais rarissime (1 sur 45 millions de naissances) d'un syndrome de Kline felter et d'un syndrome CFD.
- quant aux modifications chromosomiques observées par PATAU chez une fille et une mère et interprétées par l'auteur comme une insertion d'un segment du chromosome 8 sur le chromosome 1, il semble s'agir d'une image asymétrique mais normale de la paire 1 qu'on peut observer chez les sujets normaux (COOPER et HERNITS).

- LES PROBLEMES DIAGNOSTIQUES POSES PAR LE SYNDROME O.F.D.

I - Notre malade a été discuté avec le syndrome O.F.D. en raison des anomalies endo-buccales. En fait celles-ci sont discrètes et ne comportent ni hypertrophie des freins ni lobulation typique de la langue, ni fissure palatine.

Par contre la microphthalmie, signe majeur chez notre malade, est absente dans le syndrome O.F.D. S'agit-il d'une forme fruste de ce syndrome ? Il est difficile de l'accepter, d'autant plus que notre malade est masculin alors que la majorité presque exclusive du syndrome de Mme PAPILLON-LEAGE survient chez les filles (Tableau VI).

TABLEAU VI

Signes	Syndrome OFD Filles +++	Notre malade Garçon
Langue lobulée	constante	très discrète
Freins hypertrophiques	constants	-
Anomalies palatines	Très fréquentes	-
Bec de lièvre médian de la lèvre supérieure	fréquent	-
Anomalies dentaires	de nombre, de position, de forme	Hypoplasie de l'émail
Anomalies du nez	base élargie, ailes hypoplasiques	Ailes hypoplasiques
Anomalies digitales	variées	syndactylie

II - IL FAUT ELIMINER LES ANOMALIES STRICTEMENT BUCCALES qui ne comportent jamais l'association d'une lobulation linguale et une hypertrophie des freins (PETIT, Mme PAPILLON-LEAGE et PSAUME, 77).

- hypertrophie du frein médian supérieur, avec bec de lièvre, sans anomalie linguale,
- brièveté du frein de la langue,
- freins buccaux supplémentaires,
- anomalies des freins dans les anodonties où l'agénésie dentaire est l'élément essentiel.

III - LES AUTRES SYNDROMES BUCCAUX associés aux anomalies des extrémités sont bien différents du syndrome OFD (TRIDON et THIRIET, 107).

1 - L'ankylose linguale congénitale décrite en 1951 par COSACK est caractérisée par :

- une adhérence de la langue d'aspect normal ou hypoplasique à un palais qui peut être fissuré,
- des anomalies des extrémités, ectrodactylie ou absence totale des orteils et des doigts,

2 - Les syndromes qui peuvent s'associer à une fissure palatine et qui ne présentent jamais d'hypertrophie des freins ou une lobulation linguale.

a) - Syndrome acrocéphalosyndactylie d'Apert, dysostose crânio-facial de Crouzon par exemple,

b) - Syndrome oligo-dactylie de Weyers avec :

- fissure médiane intéressant la langue et le maxillaire inférieur,
- aplasie cubitale totale avec ectrodactylie,
- ptérygium antérieur unissant le radius et l'humérus empêchant l'extension complète du membre supérieur,

c) - A part le typus Rostockiensis d'Ullrich et Feichtiger, ou dyscranie pygophalangienne décrite en 1943 par ces auteurs. En principe ce syndrome est bien différent de celui de Mme PAPILLON-LEAGE, avec :

- sa brachycéphalie,

- ses anomalies oculaires : étroitesse des fentes palpébrales, microphthalmie,
- sa microrétrognathie.

Pour certains (TRIDON et THIRIET) la dyscrânie pygophalangienne serait, avant la pratique de l'étude chromosomique une trisomie 13 - 15 que nous allons discuter maintenant.

IV - LA TRISOMIE 13 - 15 a été découverte en 1960 par PATAU, SMITH, THERMAN, JERBORN et WAGNER.

Les nouveaux-nés frappés par cette aberration chromosomique sont hypotrophiques, débiles et présentent de multiples malformations dont les plus connues sont :

- une microphthalmie pouvant aller jusqu'à l'anophtalmie,
- une fissure palatine ou un bec de lièvre,
- une malformation des oreilles et du massif facial,
- des anomalies des extrémités des membres : ectrodactylie ou flexion des doigts et de la main.

Ces enfants meurent rapidement et à l'autopsie, on découvre des malformations cardiaques, rénales et surtout cérébrales (arhinencéphalie).

TURPIN et LEJEUNE ont déterminé la fréquence des différentes malformations d'après les observations publiées jusqu'à maintenant (une trentaine de cas).

Le tableau ci-après nous permet de souligner deux remarques :

1) - Toute aberration chromosomique, une trisomie en particulier, entraîne des malformations multiples dont l'association peut faire discuter de nombreux syndromes polymalformatifs. Par exemple :

- le syndrome présenté par notre malade,
- le syndrome OFD (fissure palatine + anomalie digitale)

TABLEAU VII

Principaux stigmates de la trisomie 13 (d'après TURPIN et LEJEUNE)		
- <u>MALFORMATIONS EXTERNES</u>	Fréquence	Nb de cas analysés
<u>TETE et COU</u>		
Pavillon des oreilles malformé :.....	0, 96	25
Anomalies oculaires :.....	0, 93	26
Microphthalmie ou anophtalmie	0, 70	27
Colobome irien :.....	0, 68	19
Opacités de la cornée ou du cristallin :	0, 75	20
Hypotrophie des saillies frontales ou temporales:	0, 82	22
Fissure palatine ou bec de lièvre :.....	0, 78	27
Bec de lièvre isolé :.....	0, 07	27
Fissure palatine isolée :.....	0, 11	27
Fissure palatine + bec de lièvre :.....	0, 60	27
Angiome de la face ou du cuir chevelu :.....	0, 67	24
Mandibule petite :.....	0, 39	18
 <u>TRONC</u>		
Hernies :.....	0, 47	17
Cryptorchidie avec ou sans anomalie du scrotum :	0, 64	11
 <u>MEMBRES</u>		
Triradius médio palmaire :.....	1, 00	10
Pli palmaire transverse :.....	0, 80	20
Doigts ou orteils surnuméraires :	0, 77	26
Flexion des doigts et de la main :	0, 62	21
Pied en "piolet" :	0, 60	15
Hyperconvexité des ongles, en forme de		
"tuile canal" :	0, 60	15
Rétroflexion possible du pouce :	0, 36	11

TABLEAU VII (suite)

- <u>MALFORMATIONS INTERNES</u>	Fréquence	Nombre de cas analysés
Cardiopathie :	0,77	26
Communication interventriculaire :..	0,53	19
Persistance du canal artériel :	0,35	17
Communication inter-auriculaire :...	0,14	14
Malformations rénales :	0,47	19
Absence ou atrophie des lobes olfactifs (arhinencéphalie) :.....	0,47	17
Utérus bicorne ou double chez les filles :....	0,30	15
- <u>ATTEINTE GENERALE</u>		
Débilité mentale profonde :	1,00	18
Surdité (ou non réponse à un stimulus sonore)	0,80	15
Convulsions ou crises de tremblement :	0,44	16
Hypotonie :	0,44	10

- les syndromes de microphthalmie dont la dysplasie oculo-dento-digitale
- les syndromes du premier arc (malformations du massif facial) que nous étudierons.

2 - Il est indispensable actuellement, avant de ranger un cas polymalformatif dans un de ces syndromes, de faire une étude chromosomique, en se rappelant que nombre de ceux-ci ont été individualisés avant les études chromosomiques chez les malades malformés.

V - LA DYSPLASIE CHONDRO-ECTODERMIQUE décrite par ELLIS - VAN-CREVELD en 1940 a été discutée avec le syndrome O.F.D. par Mme PAILLON-LEAGE et PSAUME (77), GORLIN et PSAUME (73), et HOOFT (74)

D'après l'étude détaillée par DYER L. (70) en 1960, le syndrome d'ELLIS VAN CREVELD est tout à fait différent. Il est caractérisé par :

- sa transmission héréditaire récessive,
- ses signes cardinaux :
 - . polydactylie, symptôme majeur ici, et rare dans le syndrome OFD,
 - . les signes de chondrodysplasie absents dans ce dernier : raccourcissement des os longs, prédominant aux extrémités avec densification du squelette, le crâne et le tronc étant normaux,
 - . les signes de dysplasie ectodermique : anomalies dentaires communes dans les 2 syndromes mais aussi anomalies unguéales absentes dans le syndrome O.F.D.
 - . une cardiopathie congénitale consistant en une oreillette unique le plus souvent.
- ses signes accessoires nombreux dont l'oblitération du sillon gingivolabial supérieur avec fissure palatine pourrait faire discuter le syndrome O.F.D., mais il n'y a jamais d'hypertrophie des freins ni de lobulation linguale.

II - LE SYNDROME DE FRANÇOIS

- RAPPEL HISTORIQUE

En 1957, FRANÇOIS à propos de 2 cas personnels groupe 22 observations de la littérature pour en faire un nouveau syndrome. Celles-ci sont en apparence disparates comme en témoignent les dénominations variées.

Les uns pensent à une dysplasie ectodermique et désignent le syndrome sous le nom :

- AUBRY (1893) d'alopécie congénitale,
- SCHONDEL (1943) de Progeria compliquée de microphthalmie,
- MCEHLIG (1946) de Progeria avec nanisme et cataracte congénitale,
- GREGERY (1955) de dysplasie ectodermique congénitale,
- GREGERSEN (1956) de Progeria avec anomalies oculaires.

Les autres sont frappés par la dysmorphie crânio-faciale et l'appellent :

- HALLERMAN (1948) : tête d'oiseau et cataracte congénitale
- SHEIFF (1950) : dysmorphie mandibulo-faciale et altérations oculaires,
- ULLRICH FREMERY-DOHNA (1953) : Dyscéphalie et cataracte congénitale et hypotrichose,
- NIZETIC (1954) : Dysmorphie mandibulo-faciale et status dysraphicus.

Actuellement, la plupart des auteurs appellent indifféremment :

- le syndrome de François,
- le syndrome de Hallerman - Streiff
- le syndrome de Hallerman-Streiff-François,

- ou même la dyscéphalie à tête d'oiseau.

- DESCRIPTION DU SYNDROME

Nous ne ferons que rappeler les traits essentiels de ce syndrome étudié en détail par FRANCOIS (89), et passé en revue récemment par LAMY et coll. (94), qui en ont colligé 47 cas.

1 - La dysmorphie crânio-faciale est majeure et frappante :

1) - La dyscrânie est constante : scaphocéphalie, brachycéphalie, microcéphalie. Elle peut s'associer aux bosses crâniennes et plus rarement à une déhiscence des sutures avec amincissement de la voûte crânienne.

2) - La dysmorphie faciale est due :

- à un nez effilé, pointu et recourbé en bec de perroquet,
- à un rétrognathisme marqué par hypoplasie du maxillaire inférieur,
- plus rarement à une hypoplasie du maxillaire supérieur et aux malformations des pavillons de l'oreille,

2 - Les anomalies oculaires également constantes sont caractérisées par l'association d'une microphthalmie bilatérale à une cataracte congénitale bilatérale qui peut être remplacée par une résorption spontanée du cristallin.

D'autres troubles oculaires peuvent exister. Assez fréquemment sont un strabisme, un nystagmus. Moins souvent les autres troubles : sclérotique bleue, obliquité dite antimongoloïde des fentes palpébrales, altération du FO (atrophie choroïdienne, tache rouge cerise, colobome du nerf optique, pigmentation).

3 - Le nanisme proportionné signalé comme constant par FRANCOIS n'est retrouvé que dans la moitié des cas.

IV - Les signes de dysplasie ectodermique constants mais variables dans leur degré sont en règle limités à l'extrémité céphalique.

- Les deux dentures sont affectées :

Anomalie de nombre, d'éruption et de forme sans hypoplasie de l'émail,

- l'hypotrichose atteint :

. les cheveux : alopecie totale ou en aires (suturale en particulier),

. les cils et les sourcils parfois complètement absents,

- l'atrophie cutanée se localise en général au cuir chevelu et au nez,

- les ongles sont normaux.

Il peut s'y associer des troubles de la pigmentation.

V - A ces symptômes cardinaux on a signalé d'autres troubles. Ceux-ci sont rares mais leur existence peut faire discuter avec d'autres syndromes plus ou moins proches du syndrome de François. Il en est ainsi :

1 - Des troubles squelettiques :

- fusion des vertèbres,

- spina bifida

- thorax en entonnoir ou en carène,

- décollement de l'omoplate,

- syndactylie,

- coxa valga, hyperlaxité ligamentaire ou raideur articulaire

2 - Des troubles du tissu cellulo-musculaire :

- avec atrophie du pannicule adipeux ou des muscles squelettiques,

3 - Des troubles neuropsychiques :

- tremblement, ataxie cérébelleuse, oligophrénie

4 - Des troubles génitaux :

- ectopie testiculaire, hypogénitalisme

VI - ON A TROUVE QUELQUES ANOMALIES BIOLOGIQUES sans qu'on puisse en tirer une signification valable :

- hyper amino-acidémie (YOUNESSIAN et AMMAN, 103)
- élévation du métabolisme de base (WATRIN, 102)
- élévation du taux des stéroïdes urinaires (ROTH, 98)

VII - L'ETIOLOGIE DU SYNDROME N'EST PAS CONNUE

1 - Il existe des cas familiaux (LARMANDE, MANZITTI et ALEZZANDRIN 96, VAN BALLEEN, 100). Il pourrait s'agir (LAMY et coll) :

- soit d'une transmission récessive (taux de consanguinité élevée)
- soit d'une transmission dominante : GUYARD (92), signale l'existence d'une dyscéphalie chez un père et son fils.

2 - On a recherché sans trouver une aberration chromosomique :

L'étude du sexe chromatinien a été normale (FALLS et SCHULL, 87, BONAMOUR et LEOPOLD, 84, HOEFNAGEL, 93).

L'étude du caryotype par CORONE aurait montré une anomalie de la 4e paire. Mais celle-ci n'a pas été confirmée par les autres auteurs (FORSIUS, 88, HOEFNAGEL, 93, LAMY, 94, SMITH et SIDBURY, 99).

3 - Quant à l'hypothèse d'une embryopathie provoquée par un virus, émise par certains auteurs, elle n'a pas été confirmée par les enquêtes menées dans ce sens.

- DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

1 - L'unité du syndrome de François a été remise en question par certains auteurs dont FRANCESCHETTI, KLEIN, THIERS. Pour ceux-ci, doivent garder leur autonomie :

- d'une part le syndrome de Hailerman-Streiff où les malformations limitées au massif facial ne comportent pas de dyscrânie.
- d'autre part le syndrome de Ullrich-Fremery-Dohna où le nanisme est un symptôme secondaire et les anomalies dentaires discrètes.

Actuellement la plupart des auteurs incluent ces syndromes dans celui, plus vaste, de François où le nanisme est loin d'être constant et la dyscrânie n'est pas toujours évidente.

Le syndrome de François doit être discuté par ses manifestations cutanées, pilaires, musculo-squelettiques avec une dysplasie ectodermique ou ectomésodermique, par sa dysmorphie crânio faciale avec les syndromes malformatifs de la tête et des extrémités.

2 - Discussion avec les dysplasies ectodermiques :

1) - Les dysplasies ectodermiques sont en principe différentes par leur atteinte généralisée des téguments et des phanères (DEGOS, 86 bis, p.718).

Le syndrome de François ne serait pas confondu avec la dysplasie ectodermique anhidrotique avec son anhidrose, son hypotridrose généralisée,

Le syndrome de François a été par contre pris pour une progeria (voir rappel historique).

La progeria de l'enfant décrite par HUTCHINSON et GILFORD présente en effet des points communs avec le syndrome de François par son nanisme proportionné sa dyscéphalie avec hypoplasie du maxillaire inférieur. Mais à la différence de ce dernier syndrome, il existe une atrophie cutanée généralisée, un faciès ridé vieillot, une artériosclérose précoce.

La progeria de l'adulte ou syndrome de Werner peut aussi être discuté car il existe un nanisme, une cataracte, des lésions dentaires. Mais il ne comporte pas de microphthalmie. Et l'atrophie cutanée généralisée est prédominante aux extrémités où elle peut évoluer vers un état sclérodermique.

Les autres dysplasies ectodermiques sont bien différentes :

- qu'il s'agisse d'atrophie congénitale avec poikilodermie dans le syndrome de Rothmund.

- qu'il s'agisse d'incontinentia pigmenti

Cependant quelques cas du syndrome de François présentent des troubles de la pigmentation cutanée.

2 - La dysplasie chondro ectodermique (syndrome Ellis-Van-Creveld) est bien différente.

Ici le nanisme est dysharmonieux par raccourcissement des os longs, le faciès est différent sans dyscéphalie à tête d'oiseau, la polydactylie est presque constante.

3 - Discussion avec les syndromes avec dysmorphie crânio-faciale.

1 - Certaines dyscéphalies à tête d'oiseau n'entrent pas dans le cadre du syndrome de François, tels que

- le nanisme congénital à "tête d'oiseau" de SECKEL et WIRCHOW,
- la dysostose mandibulaire avec péromélie d'HANHART,

Dans ces deux cas, il n'y a pas de dysplasie ectodermique comme dans le syndrome de François.

2 - Le syndrome de François par l'atteinte du massif facial est un syndrome du premier arc, mais il en est particulier par sa dyscrânie, sa dysplasie ectodermique, son nanisme, signes absents dans les autres syndromes du premier arc (voir IV), autres syndromes **céphalo-acromégali-**ques)

III - LA DYSOSTOSE CLEIDO-CRANIENNE

Décrite par Pierre MARIE et SAINTON en 1898 comme une affection familiale atteignant la voûte crânienne et la clavicule, la dysostose cléido-crânienne est en fait une maladie osseuse constitutionnelle généralisée à tout le squelette. Le défaut d'ossification est le fait majeur, responsable des anomalies.

La déhiscence des sutures et les anomalies claviculaires de la dysostose peuvent la faire discuter avec notre malade qui présente les anomalies de ces parties squelettiques.

Les malformations squelettiques sont bien différentes dans les 2 cas (Tableau VIII).

Dans la dysostose les troubles de l'ossification se traduisent par :

- au crâne : une déhiscence des os non seulement de la voûte mais aussi de la base,
- à la face : une hypoplasie du massif facial,
des malformations dentaires (microdontie, dysplasies diverses, inclusions dentaires) alors que l'hypoplasie de l'émail est plutôt rare,
- au rachis : un spina bifida,
- à la ceinture scapulaire :
 - . une agénésie partielle ou totale de la clavicule et non pas un élargissement comme chez notre malade,
 - . une petite omoplate,
- au bassin : une déhiscence des unions des os,
une hypoplasie des ailes iliaques,

- aux membres : des déformations des os longs avec coxa vara, coxa valga, genu valgum et déformations des extrémités : phalangettes hypoplasiques élargies à leurs extrémités, campto-dactylie.

Ces troubles se limitent en principe au squelette avec un léger nanisme. L'intelligence est normale. Le polymorphisme de la dysostose (JOB et coll, 1955) résulte soit de l'absence d'anomalies claviculaires ou crâniennes, ou cléido-crâniennes, soit d'anomalies localisées en une seule partie du squelette.

Chez notre malade, le tableau est différent : il existe des malformations non seulement squelettiques, d'ailleurs distinctes de la dysostose, mais aussi du cerveau, de l'oeil et des anomalies de l'électro-cardiogramme.

Récemment MAROTEAUX et LAMY ont isolé une autre affection osseuse constitutionnelle, la pycnodysostose qui ressemble à la dysostose cléido-crânienne par la déhiscence des sutures. La pycnodysostose s'en distingue par (le tableau VIII):

- une hypoplasie marquée du maxillaire inférieur avec ouverture de l'angle mandibulaire,

- l'absence de densification de la base du crâne qui peut parfois exister dans la dysostose,

- une hypoplasie des phalangettes avec disparition ou aspect pointu de leurs extrémités,

- surtout une densification généralisée du squelette avec épaissement de la corticale des os longs, sans élargissement des métaphyses.

TABLEAU VIII

ANOMALIES SQUELETTIQUES CHEZ L'ENFANT

Alain T..., dans la dysostose C.C. et dans

la pycnodysostose

	Alain T...	Dyscléidocranienne	Pychodysartose
- Dyscéphalie	Microcéphalie	Brachycéphalie	-
- Retard de fermeture des sutures	+ (fontanelle ant.)	++	++
- Dymorphie Faciale	Nez mince, Hypoplasie mandibulaire	Hypoplasie du massif facial	Hypoplasie mandibulaire ++
- Densification du squelette	-	-	++
- Clavicules	élargies	hypoplasiques ou aplasiques	normales
- Os longs	élargis	déformés	forme normale
- Doigts	syndactylie des 4 - 5e camptodactylie du hypoplasie de P2	hypoplasie de P3 avec extrémités élargies	Hypoplasie de P3, avec extrémités pointues
- Anomalies dentaires	Hypoplasie de l'émail	++	-

Syndromes du 1er arc
Dysplasie ODD-Synd.OFD

TABLEAU IX

S I G N E S	Dysostose M.F.	Syndrome GOLDENHAR	Syndrome W. THIERS	Syndrome ROBIN	Syndrome FRANCOIS	Syndrome ODD	Syndrome OFD
DYSCRANIE	-	-	-	-	constante	-	-
DYSMORPHIE mandibulo- faciale			unilatérale				
1) hypoplasie max.sup.	++	+	+	-	-	-	-
2) - malaire	++	+	+	-	-	-	-
3) - max.inf.	+	+	+	constante	+	(+)	(+)
4) nez dysmorphique	(+)	(+)	-	-	++	++	++
5) fistules borgnes	+	++	-	-	-	-	-
6) appendices pré- auriculaire	+	++	-	-	-	-	-
7) macrostomie	+	+	-	-	-	-	-
ANOMALIES BUCCALES							constantes
1) fissure(lèvres,palais)	+	-	-	+	-	-	++
2) anomalie linguale	-	-	-	++	-	-	++
3) anomalies dentaires	(+)	(+)	-	-	++	constantes	++
ANOMALIES OCULAIRES							
1) obliquité antimongo- loïde	++	+	(+)	-	-	-	-
2) colobomes palpébraux	constants	+	-	-	-	-	-
3) tumeurs épibulbaires	-	constantes	-	-	-	-	-
4) microphthalmie	-	(+)	constante	-	constante	constante	-
5) cataracte	-	-	-	-	constante	(+)	-
ANOMALIES AURICULAIRES							
1) pavillon	constant	+	(+)	-	-	-	-
2) C.A.E.	+	+	-	-	-	-	-
3) O.moyenne	+	+	-	-	-	-	-
DYSPLASIE ECTODERMIQUE					constante		
1) atrophie cutanée	-	-	-	-	++	(+)	-
2) hypotrichose	-	-	-	-	++	(+)	-
ANOMALIES SQUELETTIQUES							
1) extrémités	+	+	(+)	(+)	+	constante	+
2) vertèbres	-	++	constantes	-	-	-	-
NANISME	-	-	-	-	++	-	-
Encéphalopathie	(+)	(+)	-	-	(+)	(+)	++
Hérédité	++	-	-	-	+	(+)	++

(+) signe accessoire ou rare ++ signes très fréquent + signe assez fréquent

IV - LES AUTRES SYNDROMES CEPHALO-ACROMELIQUES

- LES SYNDROMES DU PREMIER ARC

I - Définition :

En 1959, FRANCESCHETTI, KLEIN et BROCHER (109), ont désigné comme syndromes du premier arc, les syndromes suivants :

1 - La dysostose mandibulo-faciale de FRANCESCHETTI-ZWALLEN,

2 - La dysostose mandibulaire :

. soit de type NAGER et REYNIER,

. soit de type FRANCOIS et HAUSTRATE

3 - Le syndrome de GOLDENHAR

4 - La dysmorphie mandibulo-faciale de HALLERMAN-STREIFF

5 - La dysmorphie à tête d'oiseau d'ULLRICH-FREMERIEY, DOHNA et de FRANCOIS,

6 - Le syndrome de GERARD,

7 - Le syndrome oculo-vertébral de WEYERS et THIERS

A ces syndromes , il faut ajouter le syndrome de ROBIN

II - Deux remarques méritent d'être soulignées :

1) - Dans ces syndromes dits du premier arc, les anomalies ne se limitent pas toujours aux dérivés de ce seul arc mais parfois s'étendent au 2eme arc,

Ainsi dans la dysostose mandibulo-faciale et dans le syndrome de Gérard, il existe dans la première parfois une atteinte de l'oreille moyenne et dans le second une paralysie faciale, anomalies affectant les dérivés du deuxième arc.

2) - La définition des syndromes du premier arc est limitative. Il existe en effet de nombreux syndromes malformatifs, telles que les aberrations chromosomiques, qui comportent des anomalies du 1er ou du 2eme arc et qui ne sont pas désignées par les auteurs comme syndromes du premier arc.

III - Etude des différents syndromes du premier arc :

Elle sera comparée schématiquement dans le tableau IX. Aucun de ces syndromes, en dehors du syndrome de François, ne ressemble à notre malade. Ce dernier rappelons-le, est microcéphale, encéphalopathe et présente une microphthalmie, des anomalies dentaires, une syndactylie bilatérale, et un microvoltage de l'E.C.G. Ces signes sont absents ou accessoires dans les syndromes du premier arc.

On rapproche de la dysostose mandibulo-faciale les dysostoses mandibulaires :

- celle de NAGER et REYNIER qui ne comporte pas de lésions palpébrales,
- celle de François et Hausrath qui a en plus une microphthalmie.

- LES SYNDROMES AVEC ANOMALIES OCULAIRES

I - Seuls ceux avec microphthalmie peuvent être discutés avec notre malade :

Nous avons vu que ce dernier présente de nombreux points avec les syndromes de François et la dysplasie oculo-dento-digitale, tous deux avec microphthalmie et anomalies des extrémités et cependant distincts de notre malade.

Les autres syndromes avec microphthalmie sont bien différents (SARAUX, 43, TRIDON, THIRIET, 114).

1 - Il existe des aberrations chromosomiques qui comportent une microphthalmie. Celle-ci est rare dans les trisomies 18 et 21. Elle est fréquente dans la trisomie 13.

L'existence des malformations multiples et l'étude du caryotype permettent d'en faire le diagnostic.

2) - Le syndrome de FANCONI peut être discuté par ses nombreuses malformations :

- oculaires avec microphthalmie,
- auriculaires,
- squelettiques avec anomalies des extrémités
- cutanées
- + génitales

Mais il est bien différent par :

- son hémopathie avec hypoplasie médullaire globale avec pancytopenie,
- sa transmission héréditaire dominante,

3) - Le syndrome de SJOGREN-LARSON est particulier, car outre l'association microphthalmique-oligophrénie, il ne semble pas exister d'anomalies des extrémités.

4) - Dans les syndromes du premier arc, autres que le syndrome de François, la microphthalmie est rare, en tout cas au deuxième plan devant l'atteinte des dérivés du premier arc.

II - Les autres syndromes avec anomalies oculaires ne se discutent que dans la mesure où ils présentent parfois une microphthalmie :

a) - Le syndrome de BIEMOND avec :

- malformations oculaires (colobome irien, cataracte, parfois microphthalmie) anomalies des extrémités (polydactylie, syndactylie)
- nanisme endocrinien avec infantilisme sexuel, obésité,
- arriération mentale,
- souvent caractère familial.

b) - Le syndrome de LAURENCE MOON BARDET-BIEDL est proche mais s'en distingue par :

- sa rétinite pigmentaire,
- son obésité souvent plus importante,

- son syndrome neuro-psychique avec arriération mentale, dégénérescences spinales.

- LES SYNDROMES AVEC HYPERTELORISME (TRIDON, THIRIET)

L'hypertélorisme doit être considéré comme signe de dysostose crânienne. En effet, il consiste en un écartement excessif des orbites, dû à un trouble du développement du sphénoïde avec élargissement des petites ailes du sphénoïde.

L'hypertélorisme est mesurable par la distance binoculaire qui est normalement de :

- 2 cm chez le nouveau-né et le nourrisson,
- 2,5 cm jusqu'à 3 ans,
- 3 cm jusqu'à 9 ans,
- 3,3 cm; jusqu'à 19 ans,

Notre malade présente un hypertélorisme, mais il est différent des autres syndromes d'hypertélorisme.

1 - L'hypertélorisme essentiel de PEHU ou maladie de GREIG comporte deux signes constants :

- un hypertélorisme considérable,
- une dysmorphie crânio-faciale avec hypoplasie du massif facial.

Des signes associés fréquents mais non constants :

- anomalies des extrémités : brachydactylie, syndactylie, polydactylie,
- oligophrénie,
- hypotrophie staturo-pondérale,
- cryptorchidie

Sa transmission variable serait récessive ou dominante.

2 - Dans le syndrome de RUBINSTEIN-TAYBI, l'hypertélorisme s'accompagne :

- d'une obliquité "antimongoloïde" des fentes palpébrales,

- d'une brachydactylie, d'une brachymétacarpie, d'une brachymétatarsie avec orteils et doigts élargis en particulier, les pouces,

3) - Dans la dysmorphie de FREEMANN et SHELDON, il existe une dysmorphie crânio-faciale avec :

- hypertélorisme,
- microtomie,
- palais ogival

des anomalies des extrémités au deuxième plan.

4) - Dans la maladie du cri du chat due à la délétion partielle du bras court du chromosome 5, l'hypertélorisme n'est qu'un des éléments du syndrome polymalformatif bien particulier par les modifications du cri ("miaulement du chat") qui semblent être dues à une hypoplasie sus glottique.

- LES SYNDROMES DE CRANIOSTENOSE

Ces syndromes, bien que réalisant des malformations associées de la tête et des extrémités, sont tout à fait différents de notre malade.

Chez celui-ci, il existe une microphthalmie et un retard de la fermeture des sutures en particulier de la fontanelle antérieure.

Dans les crânio-sténoses, au contraire, il existe une soudure précoce des sutures réalisant diverses dyscéphalies suivant la ou les sutures soudées : soudures des sutures coronales (brachycéphalie), de la suture sagittale (dolichocéphalie ou scaphocéphalie), de la suture métopique (trigonocéphalie), des sutures d'un seul côté (plagiocéphalie).

On peut distinguer plusieurs syndromes de craniosténoses :

1) - Les craniosténoses essentielles qui ne s'accompagnent pas d'autres troubles squelettiques,

2) - Les craniosténoses maladies qui s'accompagnent des malformations extra-crâniennes en particulier des extrémités.

a) - L'acrocéphalo-syndactylie décrite par APERT en 1906 réalise :

- une dysmorphie crânio faciale avec :

- . brachycéphalie,
- . hypertélorisme,
- . exophtalmie bilatérale,
- . hypoplasie du maxillaire supérieur

- des anomalies constantes des extrémités :

. classiquement la syndactylie serrée avec fusion osseuse de plusieurs doigts ou orteils,

. mais aussi polydactylie, camptodactylie, brachydactylie,

- d'autres anomalies : cardiaques, palatines (fissure), nerveuses (encéphalopathie).

b) - La dysostose crânio-faciale décrite par CROUZON en 1912 se distingue du syndrome d'APERT par :

- sa dyscéphalie importante, voire monstrueuse avec hypoplasie du maxillaire supérieur et trouble de l'articulé dentaire (mordex apertus)

- l'inconstance des anomalies des extrémités

- différentes sur le plan symptomatique, la dysostose de CROUZON et l'acrocéphalosyndactylie peuvent coexister chez les membres d'une même famille. Ceci soulève le problème de leur unicité.

CHAPITRE V

CONSIDERATIONS NOSOLOGIQUES, ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.

- NOSOLOGIE

La dysplasie oculo-dento-digitale ainsi que le syndrome présenté par notre malade comportent deux types de malformations :

- les unes relèvent de l'anomalie du développement des ébauches (STOLL et MARAUD, 123, p.86). Il s'agit soit d'une hypoplasie tels qu'une microphthalmie, un microrétrognathisme, soit d'une persistance de dispositions anatomiques embryonnaires telle qu'une syndactylie. Ces malformations surviennent à une date déterminée de l'embryogénèse, date variable pour chaque organe.

- les autres malformations apparaissent plutôt comme des anomalies tissulaires qui intéressent :

. les dérivés de l'ectoderme : atrophie cérébrale, alopecie, hypoplasie de l'émail,

. les dérivés du mésoderme : anomalies du squelette,

. quant au microvoltage de l'E.C.G. il doit être considéré en l'absence de cardiopathie, comme un trouble fonctionnel de l'activité électrique du coeur, dérivé du mésenchyme.

Ainsi, le syndrome malformatif chez notre malade et la dysplasie CDD sont-ils des syndromes ecto-mésodermiques. Ceux-ci se situent entre :

- d'une part les syndromes où les malformations relèvent uniquement d'une anomalie des ébauches comme les fissures faciales, la dysostose mandibulo-faciale, le syndrome de ROBIN...

- d'autre part les syndromes où les dysmorphies résultant plutôt d'un trouble tissulaire où parfois une anomalie métabolique peut être mise en évidence comme dans les mucopolysaccharides, la maladie de MARFAN...

Entre ces deux groupes de malformations, il existe un ensemble de syndromes intermédiaires où les troubles de l'organogénèse coexistent avec les troubles tissulaires. A ces derniers se rattachent certaines dysplasies ecto-mésodermiques comme :

- la dysplasie ODD et le syndrome de notre malade,
- le syndrome de FRANCOIS,
- le syndrome de ELLIS - VAN - CREVELD

Ces dysplasies font discuter, suivant l'importance relative des signes

- soit un syndrome malformatif céphalo-acromélique,
- soit une dysplasie ectodermique (certaines observations du syndrome de François ont été pris pour une progeria),
- soit une maladie osseuse constitutionnelle avec nanisme (syndrome de François, syndrome d'Ellis-Van-Creveld), ou sans nanisme (dysplasie ODD).

- ETIOLOGIE

I - CHEZ NOTRE MALADE, nous n'avons trouvé aucune cause, qu'il s'agisse :

- d'une aberration chromosomique,
- d'un trouble génétique,
- d'une anomalie métabolique telle qu'une mucopolysaccharidose,
- d'un agent exogène qui puisse provoquer une embryopathie. Cependant la mère de l'enfant signale avoir pris au cours de la grossesse des médicaments dont on ignore la nature et la date d'administration.

II - DANS LA DYSPLASIE C.D.D. rappelons qu'il existe :

- deux cas familiaux,
- le cas de PETTER et SVEJDA où la mère a subi une irradiation pelvienne pendant les deux premiers mois de la grossesse.

On ne peut pas donc exclure formellement un trouble génétique ou une embryopathie chez notre malade.

III - Cependant en PATHOLOGIE HUMAINE et en TERATOGENESE EXPERIMENTALE aucune cause ne semble pas avoir déclenché une dysplasie CDD malgré la fréquence des syndromes céphalo-acroméliques provoqués (STOLL et MARAUD, 123, et TRIDON et THIRIET, 107).

1 - Les radiations ont provoqué :

- chez l'homme : nanisme, microcéphalie, microphthalmie (enfants des rayons),
- chez l'animal :
 - . des malformations encéphaliques avec syndactylie
 - . des mutants de souris avec malformations oculaires (microphthalmie ou anophthalmie) rénales et digitales (poly et syndactylie) dans les expériences de BAGG et LITTLE.

2 - L'anoxie expérimentale peut provoquer des anomalies associées des yeux et des extrémités (DAGENHARDT).

3 - En pathologie infectieuse, on a vu :

- des embryopathies rubéoliques avec syndactylie,
- et fait curieux chez les mères en contact avec les rubéoleux au cours des deux premiers mois de la grossesse, la naissance d'enfants avec syndrome acrocephalo-syndactylie (VEST). Cofcidence ou relation de cause à effet ?

4 - L'action tératogène de certains médicaments est bien connue :

- dans les embryopathies dues à la thalidomide, il existe outre les malformations des membres (phocomélie, syndactylie) souvent une microphthalmie.

5 - Les embryopathies dues aux carences vitaminiques expérimentales sont nombreuses. Il s'agit en général de malformations isolées soit des membres soit de l'extrémité céphalique.

Cependant on a pu observer la carence vitaminique E déterminer chez le rat, une syndactylie associée à une fente palatine, une hydrocéphalie ou une exencéphalie. La carence en acide panthoténique déclenche des anomalies associées du cerveau, des yeux et des extrémités des membres.

Chez l'homme, le rôle tératogène des carences vitaminiques n'est pas évident, en dehors des cas d'ingestion d'anti-vitamines (aminoptérine par exemple).

Cette énumération bien incomplète des agents tératogènes, permet de souligner certains faits d'un grand intérêt pratique :

1) - les causes d'embryopathie sont nombreuses en expérience mais elles semblent heureusement assez rares chez l'homme.

2) - L'apparition des malformations et leur association dépendent moins de la nature de l'agent tératogène que la date de son action comme en témoignent :

. chez l'homme, l'étude des embryopathies rubéoleuses et dues à la thalidomide.

. chez l'animal l'expérience de ISUMI qui détermine diverses malformations suivant la date d'administration et non la nature du produit chimique.

- PHYSIOPATHOLOGIE

I - UN BREF RAPPEL embryologique de certaines ébauches nous permet de situer la date d'apparition des divers syndromes céphalo-acroméliques en particulier de celui de notre malade (DUBREUIL, 117), (GIROUD et LELIEVRE, 119), (LANGMAN, 121,) (LEPOIVRE, 122).

A - Le cerveau se développe pendant une grande partie de la vie foetale. Les hémisphères cérébraux dérivent du télencéphale, partie la plus antérieure des cinq vésicules cérébrales (5 semaines).

Le télencéphale subit une double transformation (GIROUD, 120, p. 7).

1 - Transformation morphologique avec :

. apparition de deux évaginations latérales (40 - 42e jour) qui en se développant se portent en arrière et recouvrent le diencéphale et le mésencéphale (cervelet).

. formation des commissures, antérieure (50 eme jour), hippocampique et corps calleux (2 mois et demi)

- . apparition des sillons hémisphériques : insula (début du 4e mois)
sillon de Rolando (6e mois).

. autres sillons avec formation des circonvolutions entre le 7e et le 9e mois).

2 - Différenciation histologique marquée par :

. la migration des neuroblastes de la zone sous épendymaire au cortex (de la fin du 2e mois au 5e mois),

. la différenciation des neurones (à partir du 6e mois)

. la myélinisation qui se poursuit bien après la naissance.

L'étalement dans le temps du développement du cerveau souligne la nécessité de connaître la variété anatomique et histologique exacte d'une atrophie cérébrale pour pouvoir préciser sa date de survenue et inversement la connaissance de cette date permet de déduire la nature d'une malformation cérébrale, avant la vérification histologique.

B - Le globe oculaire a une origine complexe.

- les vésicules optiques, évaginations latérales du cerveau antérieur, se déprime en son centre, et à sa face ventrale pour former respectivement la cupule optique et la fente colobomique. Au cours de la 7eme semaine, cette fente se ferme et la cupule s'ouvre par un orifice arrondi, la future pupille.

Des vésicules optiques dérivent la rétine, le vitré, une partie de l'iris et du corps ciliaire.

- Le reste du globe oculaire et de ses annexes dérivent de l'ectoderme et du mésoderme en contact avec les vésicules optiques et qui se trouvent entre le bourgeon frontal et les bourgeons maxillaires supérieurs dérivés du premier arc.

D'après DUREUX (118), l'anophtalmie survient vers la 4eme semaine, la microphthalmie avec colobome vers la 5e, 6e semaine et la microphthalmie sans colobome entre la 7e et la 9e semaine.

C - Le développement du massif facial est lié à celui du premier arc.

A la fin de la 4e semaine, la face est occupée par la bouche primitive ou stomadeum, limitée en haut par le bourgeon frontal et latéralement les bourgeons maxillaires supérieurs (premier arc) et en bas le bourgeon maxillaire inférieur (premier arc).

L'évolution ultérieure en est marquée par :

1 - la formation du nez qui dérive des bourgeons nasaux internes et externes d'origine frontale. Le bourgeon nasal interne donne le dos du nez, la partie médiane de la lèvre supérieure et de la gencive supérieure et le palais primaire.

Le bourgeon nasal externe donne les parois latérales et les ailes du nez.

2 - La séparation du stomadeum avec formation des choanes et de la bouche définitive. Les bourgeons maxillaires supérieurs glissent au dessous des bourgeons nasaux et s'unissent pour former le palais secondaire (de la 7e à la 9e semaine).

D - Les dents sont des dérivés ecto et mésodermiques et dépendent du premier arc, sauf les incisives médianes supérieures dérivant des bourgeons nasaux (LEPOIVRE, 122, LANGMAN, 121)

A la 6e semaine, l'ectoderme des bourgeons maxillaires s'invaginent pour former la lame dentaire Celle-ci émet des bourgeons dentaires, futur organe de l'émail. Le mésenchyme en contact avec les bourgeons forme la papille dentaire d'où dérivent l'organe de l'ivoire et la pulpe dentaire.

Pas plus tard que le 3e mois et 3 mois et demi, tous les bourgeons dentaires des deux dentures sont formés.

La calcification commence :

- pour la denture temporaire à partir du 4e ou 5e mois,
- pour la denture permanente à une date encore discutée : 6e mois pour les uns, après la naissance pour les autres.

Fait important : les malformations survenant à la période de la malformation des bourgeons sont en général importantes et s'accompagnent volontiers d'anomalies de nombre ou de forme pouvant aller jusqu'à l'anodontie,

E - Le développement des membres suit une progression proximo-distales (TRIDON et THIRIET, 107). Il est marqué par :

- l'apparition des bourgeons (4e semaine)
- la différenciation en ébauche proximale puis en ébauche distale, cette dernière évoluant cependant plus rapidement que la première.

On peut retenir (TRIDON et THIRIET) :

- la date de la 5e semaine pour la différenciation des phalanges avec persistance de la membrane inter digitale,
- celle de la 6e semaine pour l'individualisation des doigts c'est dire que la syndactylie ne survient pas plus tard que la 7e semaine.

II - Connaissant le déroulement chronologique du développement des diverses ébauches, on a pu préciser la date à laquelle surviennent certains syndromes céphalo-acroméliques (TRIDON et THIRIET, 107), (DUREUX, 168):

- syndrome de ROBIN : de la 3e à la 5e semaine,
- syndrome acrocéphalosyndactylie à la 5e semaine,
- dysostose crânio faciale de CROUZON à la 6e semaine
- hypertélorisme et colobomes typiques à la 6e semaine,
- dysostose mandibulo-faciale entre la 7e et la 9 e semaine.

Cette interprétation chronologique des malformations n'a de valeur que d'indication. Elle est sujette à de nombreuses causes d'erreur : un seul gène peut

agir sur plusieurs ébauches à des stades différents,, variations individuelles... Elle est néanmoins utile pour fixer une date ultime après laquelle une malformation ne peut plus apparaître. La syndactylie ne se voit pas après la 7e semaine après laquelle tous les doigts sont complètement individualisés.

III - CHEZ NOTRE MALADE, deux malformations du fait de leur courte période pendant laquelle elles apparaissent, ont une grande valeur pour préciser la date de survenue du syndrome :

La microphthalmie sans colobome se voit en principe entre la 7e et la 9e semaine, la syndactylie, pas plus tard que la 7e semaine.

Il est probable que le syndrome chez notre malade survient vers la 7e semaine, ce qui le rapproche de la dysostose mandibulo-faciale.

En acceptant cette chronologie et en supposant que l'action tératogène soit de courte durée, on peut déduire que :

1 - L'atrophie cérébrale survient à une phase précoce au début de la migration des neuroblastes. Elle s'accompagne vraisemblablement de troubles importants de la cytoarchitectonie (Mme BARGETON, 120 p.362).

2 - L'hypoplasie de l'émail releverait primitivement du trouble de l'organe de l'émail au moment de la formation des bourgeons et qui entraînerait secondairement l'absence de la calcification.

3 - Les troubles squelettiques seraient dus :

- non seulement à une anomalie de la calcification qui commence normalement aux grands os des membres dès la 6e semaine,
- mais aussi à une dysplasie du tissu mésenchymateux d'où dérive le tissu squelettique.

IV - RELATIONS ENTRE L'ATROPHIE CEREBRALE et LES AUTRES MALFORMATIONS

1 - On connaît l'influence du développement du système nerveux sur l'axe squelettique comme en témoignent l'absence des vertèbres en cas d'ablation

de la moëlle épinière (TRUDEL) et l'absence de la voûte crânienne en cas d'anencéphalie (WOLFF, 120, p.33).

Le développement du prosencéphale (télencéphale et diencéphale) et des vésicules optiques étant sous la dépendance du mésoblaste méchordal d'où dérive la région sphénoïdale (KISSEL, DUREUX, TRIDON, 120) on peut penser que chez notre malade, il existe :

- une atteinte de ce mésoblaste comme l'atteste la malformation sphénoïdale qui donne l'hypertélorisme,
- un trouble de l'induction qui entraîne l'atrophie cérébrale et la microcéphalie.

De plus le mésoblaste méchordal agit sur le développement facial d'où hypoplasie des ailes du nez, rétrognathisme et hypoplasie de l'émail. En fait, il existe des inductions réciproques entre d'une part le neurocrâne et d'autre part le massif facial, ce qui explique l'association fréquente des malformations oculaires, cérébrales et des malformations crânio-faciales.

2 - L'association des anomalies céphaliques et acrales est plus difficile à comprendre car il semble que le développement des membres soit indépendant du système nerveux (TRIDON et THIRET, 107, p.170).

Il faut admettre pour expliquer leur association, non pas le mécanisme de l'induction mais l'action tératogène simultanée sur les bourgeons des membres et le développement crânio facial.

- LE MICROVOLTAGE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME -

Est le phénomène le plus difficile à comprendre chez notre malade.

Nous avons passé en revue les causes du microvoltage en clinique, mais aucune de celle-ci ne peut être retenue chez notre malade. Pour essayer d'élucider le mécanisme de ce microvoltage :

1 - Rappelons les facteurs qui peuvent modifier le voltage d'un E.C.G.

1) - L'activité électrique du myocarde dont on sait le potentiel d'action égal à une centaine de millivolts.

On a montré que le voltage V de l'E.C.G. est lié au potentiel E de membrane par la relation :

$$V = \int_0^x \frac{2 E}{2} dx \quad x = \text{longueur de la fibre}$$

(voir HECHT, 36).

2) - Le milieu conducteur du corps, composé de tissus hétérogènes avec résistances variables : tissus graisseux, musculaire, peau, volume sanguin, surtout péricarde. L'E.C.G. recueilli à travers les feuillets péricardiques n'enregistre qu'un voltage d'une dizaine de millivolts.

3) - La distance des électrodes au coeur dont l'importance est soulignée par l'électrocardiographie intra cavitaire (GUNTHEROTH, 35).

Lorsqu'une électrode est dans l'oreillette, le voltage de P est deux fois plus grand que celui de QRS, alors que sur l'ECG externe l'onde P est nettement inférieure à R.

4) - Les erreurs d'enregistrement qui peuvent modifier le voltage comme nous le savons.

5) - Le poids du coeur dont l'augmentation n'entraîne pas forcément une augmentation du voltage de l'E.C.G.

Certes il existe des cas d'hypertrophie cardiaque authentique avec signes radiologiques et grands voltages dans les dérivations précordiales en face de la cavité hypertrophiée; déviation de l'axe électrique vers cette cavité.

De même on a montré que le moment du dipôle augmente avec le poids cardiaque (NELSON et HECHT).

	<u>Coeur en g</u>	<u>Moment du dipôle</u> (amp. cm)
- Rana pipiens	0,14	1,08
- Rana catesbiana	1,21	45,03
- Homme	300	1000

En fait il n'existe pas toujours un parallélisme entre le voltage et le poids du coeur.

LAPIN (39) a trouvé chez un sujet porteur d'une hypertrophie cardiaque un bas voltage généralisé de l'E.C.G.

Nous avons vu qu'il existe des cardiopathies avec gros coeur et bas voltage (amylose cardiaque, hémochromatose...)

De ces facteurs qui agissent sur le voltage de l'E.C.G. on peut chez notre malade éliminer formellement certains d'entre eux : les erreurs techniques, un trouble du milieu conducteur (péricardite, altération cutanée...)

Quant au poids du coeur on peut penser que d'après les examens cliniques, radiologiques et d'après l'évolution, le volume et par suite probablement le poids du coeur sont normaux.

Reste la possibilité de l'altération de l'activité électrique du coeur, hypothèse la plus vraisemblable.

II - UN RAPPEL DE L'ELECTROGENESE CARDIAQUE permettrait peut être d'entrevoir un mécanisme intime responsable du microvoltage.

Il est admis actuellement que l'activité électrique élémentaire des fibres cardiaques est essentiellement un phénomène de membrane (CORABOEUF, 20, p.310, HECHT, H 36).

1 - La technique des microélectrodes a permis d'enregistrer des potentiels de membrane :

- en l'absence de toute excitation il existe un potentiel de repos,

- en activité on enregistre un potentiel d'action.

Les amplitudes moyennes des potentiels varient avec chaque espèce et pour chaque espèce suivant la région cardiaque. En général, les potentiels des tissus d'activité automatique (noeud sinusal) sont plus faibles que ceux du myocarde, ceux de l'oreillette plus faibles que ceux du ventricule.

	<u>Noeud sinusal</u>	<u>Oreillette</u>	<u>Ventricule</u>
- Tortue	PR = 36 mV PA = 42	PR = 56 PA = 65	PR = 85 PA = 110
- Homme		PR = 70 PA = 75	PR = 87 PA = 115

- Chiffres d'après HECHT, 36, et TRAUTWEIN et coll. 56).

2 - Ces potentiels dépendent de 3 mécanismes biologiques essentiels, qui sont communs à toute cellule excitable (cellules nerveuses, fibres musculaires, myocardiques) (MARX, 43, p.114).

a) - La membrane cellulaire, lipido protidique, à travers laquelle se fait les échanges ioniques. Sa perméabilité est sélective et variable. Au repos, elle est grande pour le potassium et nulle pour le sodium. En activité elle augmente pour le sodium.

b) - Les gradients de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane, et. qui se modifient suivant l'activité de la cellule. Ces gradients maintiennent une différence de potentiel, donnée par la formule de NERNST :

$$E = \frac{RT}{F} \quad \text{Ln} \quad \frac{C_i}{C_e}$$

R = constante des gaz parfaits,

T = température absolue,

F = le Faraday

Ci et Ce = concentrations ioniques intra et extra cellulaires.

En principe les potentiels dépendent des gradients de concentrations du sodium, du potassium et du chlore. En fait, tout se passe comme si au repos le potentiel ne dépendait que de celui du potassium et en activité de celui du sodium, du fait de la perméabilité sélective de la membrane.

Or, à l'état normal la cellule est riche en potassium et relativement pauvre en sodium et inversement pour le liquide extra cellulaire. On peut concevoir que la teneur cellulaire de ces ions puisse modifier les potentiels de membrane. La richesse relative en sodium du noeud sinusal semble expliquer les faibles potentiels de ce tissu.

	Na	K
- Tortue - noeud sinusal	129, 5	56, 8
oreillette	64	57, 8
Ventricule	49, 8	66

- chiffres en mM par kilo de tissu frais, d'après M. HOLLAND, 37).

Il faut distinguer la teneur ionique des cellules pratiquement inchangée au cours de l'évolution, des échanges ioniques à travers la membrane qui n'intéresse qu'une partie infime des ions disponibles au cours de l'activité électrique. HODGKIN a remarqué qu'une fibre de 500μ de diamètre perd par influx environ un millième de son potassium.

c) - Le transport actif des ions qui restitue à la cellule sa teneur initiale en ions après chaque stimulation.

Au cours de la repolarisation, le transfert actif comparé à "une pompe à sodium" permet d'expulser le sodium et de récupérer le potassium. Ce phénomène est actif et nécessite :

- des transporteurs d'ions de nature mal connue,
- une dépense d'énergie où l'ATP joue le rôle de transfert.

Fait important la quantité d'énergie utilisée est faible, elle ne dépasse pas 11 % de l'énergie libérée par les oxydations dans la fibre de seiche.

3 - Il existe de nombreux facteurs qui peuvent modifier les potentiels de membrane que nous ne saurions pas tous étudier. Nous ne retenons ici que ceux qui diminuent l'amplitude de ces potentiels et qui seraient susceptibles d'expliquer le bas voltage de l'électrocardiogramme.

Les potentiels d'action varient proportionnellement aux potentiels de repos (WEIDMANN, 1955). Le P.A. est maximum pour un PR de 90 mV, il est nul pour un PR de 40 à 50 mV. C'est -dire que tout ce qui modifie le PR retentit sur le PA.

a) - L'hypothermie n'abaisse le PA que pour les températures au-dessous de 13°, au moment où se produit l'arrêt de l'activité électrique.

b) - Au cours de l'ischémie par ligature d'une artère coronaire du coeur chez le chien in situ, le potentiel d'action est diminué d'amplitude et raccourci.

Ceci semble être dû à l'accumulation du sodium produit par l'hypoxie et la diminution des corps phosphorés riches en énergie.

c) - Les glucosides cardiotoniques diminuent le potentiel de repos en inhibant le transport actif des ions en même temps qu'elles augmentent la force contractile du coeur (M. HOLLAND, 37).

d) - En milieu hyposodique, le PA est faible alors que la contraction augmente.

L'action contradictoire des glucosides cardiotoniques et du milieu hyposodique sur le PA et la contraction s'explique par la compétition des échanges des ions Na et Ca. Ce dernier facteur voit son flux intra cellulaire augmenté en cas de diminution des échanges de sodium.

f) - Les hormones peuvent modifier les potentiels de membrane.

- chez le rat hypophysectomisé le potentiel d'action est plus faible que chez le rat normal. La durée en est supérieure, le plateau de repolarisation moins élevé (GARGONIL, TRICOCHÉ, LAPLAUD, 1960).

- Chez le ras surrénalectomisé et en hypothermie, le PA ventriculaire est abaissé, le plateau de repolarisation triangulaire et de durée raccourcie (GARGONIL, TRICOCHÉ et MONNEREAU 1961).

Les hormones surrénaliennes dont l'aldostérone, activent le transport de sodium (FLEISCHER et FROHLICH, 28). On conçoit que l'insuffisance de ces hormones puisse diminuer l'activité électrique des fibres cardiaques.

Chez notre malade, nous avons éliminé les nombreux facteurs infectieux, endocriniens..... qui auraient pu perturber l'activité électrique élémentaire du cœur et entraîner le microvoltage.

Ce qui n'exclut pas l'hypothèse d'un trouble du mécanisme intime de l'électrogène dont la cause nous échappe : troubles de la perméabilité de la membrane ou du gradient de concentration ionique de part et d'autre de cette membrane, ou du transfert actif des ions.

III - RELATION ENTRE L'ACTIVITE MECANIQUE ET L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CŒUR

On peut s'étonner que malgré un microvoltage important, le malade ne présente cliniquement aucun trouble hémodynamique. En fait, notre cas est un exemple de plus qui illustre un fait bien connu : l'absence de parallélisme entre l'activité électrique et l'activité mécanique du cœur. La première est un phénomène superficiel de membrane et consomme peu d'énergie. La seconde intéresse la cellule toute entière et consomme beaucoup d'énergie.

On peut voir ainsi des cas où la contraction cardiaque diminue ou s'arrête alors que le potentiel d'action persiste. ROBINSON (50) enregistre l'E. C.G. 35 minutes après la mort clinique. Le potentiel d'action peut être strictement normal alors que toute réponse mécanique a disparu (CORABOEUF).

A l'inverse la diminution du potentiel de membrane peut s'accompagner d'un renforcement de la contraction : rappelons les effets opposés sur l'activité électrique et la force contractile des glucosides cardiotoniques et de la solution hyposodique.

Au total, le microvoltage de l'E.C.G. chez notre malade est extraordinaire par son caractère majeur, sa persistance et l'absence de signes de cardiopathie. Malgré l'existence de nombreuses causes de microvoltage, aucune de celle-ci ne peut pas être retenue chez notre malade. Faut-il y voir une perturbation fonctionnelle, isolée de l'activité électrique du myocarde qui a été légèrement améliorée et qui le serait plus ultérieurement ?

Seule l'évolution que nous tâcherons de suivre permettrait d'y répondre.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons étudié et suivi le syndrome malformatif présenté par l'enfant Alain T..., hospitalisé à l'âge de 3 mois dans le service de notre maître le Professeur R. LAPLANE.

I - Ce syndrome complexe est caractérisé essentiellement par :

1 - des malformations de l'extrémité céphalique avec :

- microcéphalie accompagnée d'une atrophie cérébrale,
- microphthalmie bilatérale, sans colobome avec discret hypertélorisme et épicanthus,
- faciès spécial dû à une hypoplasie des ailes du nez, léger microrétrognathisme et à un raccourcissement du visage,
- hypoplasie de l'émail dentaire,
- légère alopecie bilatérale.

2 - Une syndactylie bilatérale des 4e et 5e doigts avec camptodactylie,

3 - des malformations squelettiques caractérisées par :

- une anomalie morphologique avec élargissement des os longs, des membres, des clavicules et des côtes,
- des troubles de calcification avec :
 - . retard de la fermeture de la grande fontanelle,
 - . et dysgénésie des points fémoraux inférieurs, tibiaux supérieurs et tarsiens,

4 - Un microvoltage généralisé, important durable de l'électrocardiogramme où aucune cause n'a été retrouvée.

II - Nous avons rattaché ce syndrome à la dysplasie oculo-dento-digitale décrite en 1957, par MEYER SWICKERATH et qui comprend actuellement une dizaine de cas.

La dysplasie ODD est caractérisée par la tétrade symptomatique constante : faciès spécial avec hypoplasie des ailes du nez, microphthalmie bilatérale, hypoplasie de l'émail dentaire, anomalies des extrémités des doigts dont les plus fréquentes : syndactylie des 2 derniers doigts, camptodactylie,

Notre malade présente outre ces malformations des particularités peu connues ou absentes dans la dysplasie :

- les anomalies radiologiques,
- le microvoltage important et durable de l'ECG
- l'atrophie cérébrale.

III - Nous avons passé en revue les syndromes malformatifs associés de l'extrémité céphalique et des extrémités des membres appelés syndromes céphalo-acroméliques par TRIDON et THIRIET. En reprenant la description faite par ces auteurs, nous avons insisté particulièrement sur certains d'entre eux.

- le syndrome oro-facio-digital décrit en 1954 par Mme PAPILLON-LEAGE et qui ne doit pas être confondu avec la dysplasie oculo-dento-digitale,
- le syndrome de Francois individualisé en 1957,
- la dysostose cléido-crânienne bien connue depuis longtemps, et qui présente comme notre malade un retard de la fermeture des fontanelles.

IV - Nous avons discuté certains aspects physiopathologiques du syndrome de notre malade :

1 - Nosologiquement, il s'apparente aux syndromes malformatifs ecto-mésodermiques comme la dysplasie ODD, le syndrome de Francois.

2 - Etiologiquement, aucune cause n'a pu être retenue chez notre malade, malgré nos investigations.

3 - Le mécanisme de certaines malformations semblent assez clair : trouble du centre organisateur céphalique pour les malformations cérébrales, oculaires et du massif facial.

L'association de celles-ci à la syndactylie est plus difficile à expliquer, car le développement des membres semble autonome.

Il faudrait admettre une atteinte simultanée de l'embryogénèse de l'extrémité céphalique et des extrémités des membres, que nous situons ici vers la 7ème semaine.

4 - Quant au microvoltage de l'électrocardiogramme, il est vraisemblablement dû à une perturbation de l'activité électrique du coeur dont la cause nous échappe. Un rappel de l'électrogénèse cardiaque nous oriente vers la possibilité d'un trouble de la perméabilité de la membrane cellulaire et des échanges ioniques à travers celles-ci.

oooo

L'étude de notre malade est intéressante car elle permet de rappeler :

- l'intérêt pratique de déceler la cause d'une malformation, qui permet de la prévoir et si possible de l'éviter.

- l'intérêt théorique de distinguer devant un syndrome malformatif ce qui revient aux anomalies des ébauches d'une part et aux anomalies tissulaires d'autre part.

La première éventualité pousse à l'étude du mécanisme de la tératogénèse (date de survenue, trouble du centre d'induction...).

La deuxième à la recherche d'un trouble métabolique (mucopolysaccharidose, anomalie du tissu collagène...).

oOo

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. LAPLANE

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - CHAPITRE II - DYSPLASIE OCULO-DENTO-DIGITALE

1 - COWAN A.

Leontasis ossea
Oral Surg. 1959, 12, n°8, 983-995

2 - GILLEPSIE F.D.

A hereditary syndrome : Dysplasia oculo-dento-digitalis
Arch. of Ophth . 1964, 71, n°2, 95-100

3 - GORLIN R.J., MESKIN L.H. et St GEME

J. of pediatrics, 1963, 63, n°1, 69-75

4 - KURLANDER G.J., LAVY N.W., CAMPBELL J.A.

Radiology, 1966, 26, n°1, 77-86

5 - LOBMAN W.

Beitrag zur Kenn Fuis des reinen Mikrophtalmus
Arch. f. Augenh, 1920, 86, 136

6 - MEYER-SCHWICKERATH G., GRUTERICH E., WEMERS H.

Mikrophtalmus syndrome
Klin Monatsbl. Augenh, 1957, 131, n°1, 18-30

7 - PITTER J. and SVEJDA

Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Entschung von
missbildungen der menschildren frucht
Ophthalmologica, 1952, 123, n° 6, 386-393

8 - SUGAR H.S., THOMPSON J.P., DAVIS J.D.

The oculodentodigital dysplasia syndrome
Am. J. of Ophthalm. 1966, n° 6, 1448-1451

2 - CHAPITRE III - HYPOPLASIE DE L'EMAIL

9 - BURKET L.W.

Odontogenetic changes of the teeth
In Oral Medecine, Lippincott C° Philadelphia, 5e ed. 1965, p.197

10 - DELIBEROS J.

Lésions dystrophiques des dents dans
Pathologie des dents et du paradonte, Baillière J.B. et fils, Paris
1959, pp.427-262

11 - MILLER J.

Dental enamel hypoplasie
Spastics quarterly, 1963, n°3, 4, p.26-30

12 - RUSHTON M.A.

Hereditary Enamel defects
Proceedings Roy. Soc. Med. 1964, 57, n°1, 53-58

- ANOMALIES RADIOLOGIQUES

13 - CAFFEY J.

Pédiatric X Ray Diagnosis Year Book publisher, Chicago 1960

14 - LESTER W.P., and JOHN H.J.

Essentiels of Roentgen interpretation
Harper and Row, New-York, 2e ed.

15 - MAROTEAUX P.

Maladies osseuses constitutionnelles
dans Pédiatrie. Collection M.C. Flammarion, R. Debré, M.Lelong,
p.1225

16- Maladies osseuses constitutionnelles. Monographie du collège
de Médecine des Hôpitaux de Paris.
Expansion Scientifique, Paris 1966

III

- MICROVOLTAGE DE L'E.C.G.

17 - BUXTON T.M., HSU I., BARTER R.H.

Fetal electrocardiographie
JAMA, 1963, 185, n°6, 441-444

18 - BUFFONI L.

E.C.G. et mongolisme
MINERVA Pediatrica, 1952, 4, n° 23, 1034-1038

19 - CAUGHEY A.F. Jr. et KROHN L.H.

Variations in the fetal E.C.G. with period of gestation
Amer. J. of obstetrics and gynecology, 1963, 87, n°4, 525-528

20 - CORABOEUF E.

Propriétés du muscle cardiaque
dans Physiologie, Kayser Ch. T. III, Ed. Médicales Flammarion,
Paris, 1963, pp; 286-385

21 - CORABOEUF E.

Aspects cellulaires de l'électrogénèse cardiaque chez les vertébrés.
J. Physiologie Paris, 1960, 52, 323-417

22 - CHAUHAN S., NAYAK N.C., RAMALLINGEES WAMI V.

The heart and skeletal muscle in experimental protein malnutrition
in rhesus monkeys
The J. of Pathology and Bacteriology, 1965, 90, n°1, 301 - 309

23 - CHEVALIER H.

L'E.C.G. des troubles métaboliques.
Arch. des Mal. du Coeur et des Vaisseaux, n° 3, 233-254

24 - CRANGU M., NESTIANU V., MINCOU M., SIRBU P.

Recherches électrocardiographiques chez les embryons humains
d'âges divers.
Gynécologie et obstétrique, 1964, 63, n°3, 397-405

25 - CRONJE et PRETORIUS P.J.

The ECG in kwashiorkor
South Afr. J. of Laboratory and Clinical med. 1963, 9, n°1, 11-17

26 - DEAN RF. A.

Kwashiorkar dans

Recent advances in paediatrics, London, Churchill, 1965, 234-265

27 - ERTURGRUL A.

A new ECG observation in hypothyroidie infants and children

Pediatrics 1966, 37, n°4, 669-672

27 bis - FATTORUSSO V., RITTER O.

Atlas d'électrocardiographie

Masson et Cie, Paris 1958

28 - FLEISHER W., et FROHLICH E.

L'eau et les électrolytes dans l'organisme

Masson et Cie, Paris 1965

29 - FRASER G.R., FROGATT P. et MURPHY

Genetical aspects of the cardio auditory syndrome of Jervell and Lange. Nielsen.

Annals of human genetics, 1964, 28, n° 2, 133-157

30 - GERARD R.

ECG du nouveau-né. Correlations électriques et physiologiques

Annales de Pédiatrie, 1963, 39, n°12/3, 540-546

31 - GERARD R., LASRY F., SEICHTER J.

Etude de l'ECG normal de l'enfant

Arch. des Mal. du coeur et des vaisseaux 1964, 57, n°2, 176-198

32 - GILLEPSIE F.D.

A hereditary syndrome : "dysplasia oculo-dento-digitalis"

Arch. of Opt. . 1964, 71, 2, 95-100

33 - GODEAU P. et ROSENTHAL D.

Myocardiopathies de l'adulte

Coeur et vaisseaux EMC 11 050 A 50, 1966

34 - GOGLIN G. et ABASTADO M.

Les manifestations cardio-vasculaires de l'hémochromatose primitive.

Gazette Médicale de France 1964, 71, 10, 1941-1952

35 - GUNTEROTH W.G.

Pediatric ECG, Saunders Cie, Philadelphia 1965

36 - HECHT H.H.

Some observations and theories concerning the electrical behavior of heart muscle

The Amer. J. of Medecine, 1961, 30; n°5, 720-746

37 - HOLLAND W.C.

Ion distribution and myocardial metabolism as affected by cardiac glucosides.

Circulation research, 1964, 15, n° 5, suppl. 85-92

38 - KENDALL B. et coll.

Detection of fetal distress by abnormal fetal ECG

Am. J. of Obstetrics and gynecology, 1964, 90, n°3, 340-344

39 - LAPIN

Significance of abnormally small QRS deflections in one or more precordial

Amer. Heart J., 1947, 33, n°6, 747-769

40 - LINDER G. et coll.

The metabolism of magnesium and other inorganic cations and of citrochrome in acute Kwashiorkor

Pediatrics, 1963, 31, n° 4, 552-568

41 - LEE ST et HON E.H.

The fetal ECG. Unusual variations in the QRS complex during labor

Amer. J. of obstetrics and gynecology, 1965, 92, n° 8, 1140-1148

42 - LEMMERS A.H. et SCHMIDT R.

Les erreurs d'enregistrement en ECG

Masson et Cie, Paris 1966

43 - MARX Ch.

Le neurone

Physiologie, Kayser Ch. Tome II, Ed. Med. Flammarion

Paris 1963, p.7-155

- 44 - MAYER BT, BRADFIELDS A. et SMYTH E.J.

Clinical experience in foetal ECG

The Medical J. of Australia 1963, 2, n°22, 906-912

- 45 - MERGER R.

Intérêt clinique de l'ECG foetal

Bulletin de l'Acad. Nat. de Med., 1963, 147, n°27-28, 570-574

- 46 - MERLEN J.P.

La sénescence cardiaque

Coeur et vaisseaux EMC 11 051 A 10, 1966

- 47 - NADAS A.L.

Pediatric cardiology

Saunders Company, Philadelphia 1964, p.266 et p.776

- 48 - PARSONS M.

Electrocardiographic changes in leptospirosis

Brit. Med. J. 1965, 2, n°5455, 201-203

- 49 - RAAB W.

Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders

1 vol. 722 p. Baltimore, Williams et Wilkins, 1953

- 50 - ROBINSON G.C.

A study with ECG of the mode of death of the human heart

J. Exp. Med. 1912, 16, 291-302

- 51 - RUSSO G.

ECG dans l'aribo flavinose

La Pédiatrica 1954, 62, n°9-10, 676-709

- 52 - SHURES V. and coll.

The ECG changes associated with beriberi heart disease

South African J. of Laboratory and clinical medicine 1959, 5, n°4, 195-235

- 53 - SMYTHME Ph., SWANEPOEL A., CAMPBELL J.A.H.

The heart in kwashiorkor

Brit. Med. J. 1962, 1, 67-73

54 - STORES WR et coll.

Qualitative aspects of indirect fetal ECG

Surgery, Gynecology and obstetrics, 1964, 119, n°6, 1233-1236

55 - SWANEPOEL A., SMYTHME P.M., CAMPELL J.A.H.

The heart in kwashiorkor

Amer. Heart J., 1964, 67, 1, 1-3

56 - TRAUTWEIN W., KASSELBAUM D.G., NELSON R.M., HECHT H.H.

Electrophysiological study of human heart muscle

Circulation research, 1962, 10, n°3, 306-312

57 - TURNER C.D.

General endocrinology

Saunders Company Philadelphia 1960, 3e ed.

58 - WAKAI C.S. et coll.

The ECG in patients with polymyositis and dermatomyositis

Amer. Heart J. 1957, 53, n°5, 754-759

59 - WALSH Z.

The ECG during the first week of life

Brit. Med. J. 1963, 25, n°6, 784-794

60 - WALSH Z.

Comparative study of ECG of healthy premature and full term infants of similar weight

Amer. Heart J. 1964, 68, n°2, 183-192

61 - WEISS et coll.

Scleroderma heart disease

Arch. Int. Med. 1943-71, 749

62 - WINDESHEIM Jh., THOMAS W., PARKIN W.

ECG and 90 patients with acrocleroses and progressive diffuse sclerosis (scleroderma)

Circulation 1958, 17, n°5, 874-881

62 bis - ZIEGLER A.F.

Electrocardiographic studies in normal infants and children

Springfield, Ch. Thomas, 1951

MALFORMATIONS CEREBRALES

63 - KISSEL P., DUREUX J.B., TRIDON P.

Incidence des malformations du système nerveux au cours des malformations du squelette cranio-facial

Dans Malformations Congénitales du Cerveau. Masson et Cie
Paris 1959, pp.159-203

64 - SERRATRICE G., TATOSSIAN A.

Les atrophies cérébrales

Expansion Ed. Paris 1964, p.91

65 - SLOER M.

Considerations sur le rythme cardiaque dans l'anencéphalie
(à propos de deux observations personnelles)

Arch. Mal. Coeur et Vx, 1953, 46, n°5, 460-464

66 - VIA W.F., CHURCHILL J.A.

Relationships of cerebral disorders to faults in dental enamel

Ana. J. Dis. Child, 1957, 34, n°2, 137-142

67 - WIART P.

Les anomalies de l'ECG dans les accidents vasculaires cérébro-méningés.

Thèse Paris 1962

- CHAPITRE IV - I - SYNDROME OROFACIODIGITAL

68 - CURTIN J.W.

Plastic surgical correction of the OFD syndrome

Plastic Reconst. Surgery, 1964, 34, n°6, 579-589

69 - DOEGE T.C., THULINE H.C., PRIEST J.H., NORBY D.E., BRYANT J.S.

Study of a family with the oral-facial-digital syndrome

New England J. Med. 1964, 271, n°21, 1073-1080

70 - DYER L.

Le syndrome d'Ellis Van Creveld. Une forme de dysplasie chondro-ectodermique

S. Karger, Bâle ed. 1960, 59 pages

71 - FREYCON F. et FREYCON M.T.

Le syndrome oro facio digital
 Pédiatrie, 1954, 19, n°2, 265-266

72 - GORLIN R.J., ANDERSON V.G., SCOTT C.R.

Hypertrophied frenula, oligophrenie, familial trembling and anomalies of the hand. Report of four cases in one family and a form fruste in another
 New England J. Med., 1961, 264, n°10, 486-489

73 - GORLIN R.J., PSAUME J.

Oro digito facial dysostosis, a new syndrome
 Pediatrics, 1962, 61, n°4, 520

74 - HOOFF C. et JONGBLOET P.

Syndrome oro digito facial chez deux frères
 Arch. Fr. Ped. 1964, 21, n°6, 729-740

75 - KAPLAN H., VAHARU T., VORNESS M.L., GARDNER L.L.

Chromosomal analysis in a case of oro facial digital syndrome
 New Engl. J. Med. 1962, 266, n°15, 774-775

76 - KUSHNICK T., MASSA T.P., BAUKEMA B.

Oro facio digital syndrome in a male
 J. Pediat. 1963, n°6, 1130-1134

77 - PAPILLON-LEAGE et PSAUME J.

Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale
 Brides et freins anormaux
 Revue Stomatol. 1954, 55, n°4, 209-227

78 - PATAU K., THERMAN E., INHORM S.L., SMITH D.W., RUESS A.L.

Partial-trisomy syndrome II. An insertion as cause of the OFD syndrome in mother and daughter
 Chromosoma 1961, 12, 593

79 - PETIT P., PAPILLON-LEAGE, PSAUME J.

Dysplasie bucco-digito-faciale
 Ann. Chir. Infant. 1964, 5, n°2, 143-150

80 - RUESS A.L., PRUZANSKY S., FLIS Ed., PATAU K.

The CFD syndrome : A. multiple congenital condition of females
with associated chromosomal abnormalities
Pediatrics 1962, 29, n°6, 985-995

81 - SCHWARZ E. and FISH A.

Roentgenographic features of a new congenital dysplasia
Am. J. Roentgenol., 1960, 84, n°3, 511-517

82 - WAHRMAN J., BERANT M., JACOBS J., ACIAD I., BENHUR N.

The CFD syndrome : a male lethal condition in a boy with 47/XXY
chromosomes
Pediatrics 1966, 37, n°4, 812-821

II - SYNDROME DE FRANCOIS

83 - ARLOUIN M., Mlle URVOY, BEZIER M.J.

Dyscéphalie avec "tête d'oiseau", cataracte bilatérale et kératite
en bandelette
Bull. Soc. Ophth. France, 1962, 62, n°6, 438-442

84 - BONAMOUR, LEOPOLD

Syndrome dyscéphalique avec tête d'oiseau
Bull. Soc. Oph. France, 1960, n°2, 85-87

85 - CALMETTES L., DEODATI P., CADENAT H., BECHAC G.

La dysmorphie mandibulo-faciale, type François (à propos d'un cas)
Rev. Oto-Neuro Ophth. 1960, 32, n°5, 275-280

86 - CARONES A.V.

Syndrome dyscéphalique de François
Ophtalmologica, 1961, 142, n°4, 510-518

86 bis - DEGOS R.

Dermatologie, Collection M.C. Flammarion

87 - FALLS H.F. et SCHULL W.J.

Hallerman-Streiff Syndrome
Arch. Ophtalm. 1960, 63, n°3, 409-420

- 88 - FORSIUS H., and de la CHAPELLE A.L.

Dyscéphalia oculo-mandibulo-facialis

Annals paediatricae feminae, 1964, 10, n°4, 280-287

89 - FRANCOIS J.

A new syndrome : Dyscéphalia with bird face and dental anomalies, nanism, hypotrichosis, cutaneous atrophie, microphthalmia and congenital cataract.

Arch. Ophtal. 1958, 60, n°5, 842-862,

Importante bibliographie. Voir aussi article dans

Bull. Soc. Belge Oph. 1957, 117, 569-597

90 - FRANCOIS J.

Syndromes associés à une cataracte congénitale

Am. J. Ophtal 1961, 52, n°2, 207-238

91 - GUERINEAU P. et PLESSART H.

Syndrome dyscéphalique de Francois

Arch. Fr. Ped. 1965, 22, n°7, 882-883

92 - GUYARD M.M., PERDRIEL G., CERUTI F.

Deux cas de syndrome dyscéphalique à tête d'oiseau

Bull. Soc. Opht. France, 1962, 62, n°6, 443-447

93 - HOEFNACEL D., BENISCHKE K.

Dyscéphalia mandibulo-facialis

Arch. Dis. Child. 1965, 40, n°209, 57-61

94 - LAMY M., Mlle JAMMET H.L., MAROTEAUX P., AJJAU N.

La dyscéphalie (syndrome de Hallermann-Streiff-Francois)

Arch. Ped. Fr. 1965, 22, n°8, 930-938 (Importante bibl. récente)

95 - LARMANDE A., GILLOT F., DALAUT J.J., COHEN J.P., SCHAEFFER J.C.

Dyscéphalie à tête d'oiseau (syndrome d'Hallerman-Streiff-Francois)

Pédiatrie, 1962, 49, n°3, 313-316

96 - MANZITTI E., ALLESSANDRINI A.A.

Syndrome dyscéphalique de Francois

Ann. Ocul. 1963, 122, n°5, 456-465

97 - PONTE F.

Further contributions to the study of the syndrome of Hallerman
and Streiff
Ophthalmologica 1962, n°6, 399-408

98 - ROTH L.

A propos du syndrome de Hallerman-Streiff
Bull. Soc. Opht. France, 1962, 6, n°7-8-9-10, 500-503

99 - SMITH R.S., SIDBURY J.B.

Combined ectodermal and mesodermal dysplasia.
Its musculo-skeletal manifestations. Case report
The J. Bone Joint Surg., 1965, 47-2, n°4, 779-784

100 - VAN BALLEN A. Th.

Dyscéphalie avec microphthalmie, cataracte et hypoplasie du maxillaire
Ophthalmologica, 1961, 141, n°1, 53-63

101 - VERGER P., CORCELL L., GUILLARD J., Mlle DESCAMP Fr.

Deux cas de syndrome de Francois
Ann. Ped. Sem. Hop. Paris 1966, 42, n°15, 683-685

102 - WATRIN M.E.

A propos d'un nouveau cas de syndrome de Francois
Bull. Soc. Opht. France 1964, n°1, 64, 87-89

103 - YOUNESSIANS, AMMAN F.

Deux cas de malformations cranio faciales
Ophthalmologica 1964, 147, n°2, 108-117

III - DYSOSTOSE CLEIDO CRANIENNE

104 - DEBRUN G.

Les dysostoses du crâne et de la face
dans Maladies osseuses constitutionnelles
Expansion Ed. 1906, 65-74

105 - JOB J.C., NAHUM M., FAURE G., ROSSIER A.

La dysostose cléido-cranienne. Son polymorphisme
Arch. Fr. Ped. 1965, 22n°-6, 669-686

106 - MARCTEAUX P. et LAMY M.

Deux observations d'une affection osseuse condensante
La pycnodysostose
Arch. Fr. Ped. 1962, 19, 267

IV - LES AUTRES SYNDROMES CEPHALO-ACROMELIQUES

107 - TRIDON P. et THIRIET

Malformations associées de la tête et des extrémités
Masson et Cie Ed., 1966

SYNDROMES DU PREMIER ARC :

108 - EMERIT I., VERNANT P.

Syndrome de Goldenhar et malformation complexe du coeur
Presse Médicale 1966, 74, n°10, 507-510

109 - FRANCESCHETTI A., KLEIN D., BROCHER J.E.W.

La dysostose mandibulo-faciale dans le cadre du syndrome du
premier arc branchial
Schweiz. Med. Wschr. 1959, n°18, 478-483

110 - ROBBINS D.

La dysostose mandibulo-faciale. Ses associations cliniques
et son mode d'hérédité
Revue de la littérature J. Genet. Hum. 1963, 12, n°1-2, 1-51

111 - ROGERS B.D.

Berry-Treacher Collins syndrome : a review of 200 cases
Brit. J. Plast. Surg. 1964, 17, n°2, 109-137

112 - WEYERS H., THIER C.J.

Malformations mandibulo-faciales et délimitation d'un syndrome
oculo-vertébral
J. Genet Hum. 1958, 7, n°3, 143-173

MICROPHTALMIE

113 - SARAUX H.

Microphthalmies
EMC Ophtalmologie 21260 C 10, 1966

114 - TRIDON P. et THIRIET M.

Malformations associées de la tête et des extrémités
Masson et Cie Ed. 1966

L'HYPERTELORISME

- TRIDON P. et THIRIET M.

Malformations associées de la tête et des extrémités
Masson et Cie ed. 1966

LES CRANIOSTENOSSES

115 - DEBRUN G.

Les dysostoses du crâne et de la face
dans Maladies osseuses constitutionnelles. Expansion Ed. 1966, p.65

116 - GENEST P., MORTEZAI M. Ali, TREMBLAY M.

Le syndrome d'Apert (acrocéphalosyndactylie). Une observation
avec un chromosome 1 anormal
Arch. fr. Ped. 1966, 23, n°8, 887-897

CHAPITRE V - EMBRYOLOGIE

117 - DUBREUIL G.

Embryologie humaine
Vigot Frères Ed, Paris 1947, 3e ed.

118 - DUREUX J.B.

Le problème des malformations associées.
Les génopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques
Thèse Nancy 1955

119 - GIRCUD A., LELIEVRE A.

Elements d'embryologie
Librairie de Francois, Paris 1965, 7e Ed.

120 - HEUYER G., FELD M., GRUNER

Malformations congénitales du cerveau
Masson et Cie, Ed. Paris 1959

121 - LANGMAN J.

Embryologie médicale
Masson et Cie Ed. Paris 1965

122 - LEPOIVRE M.

Anomalies dento cranio faciales
Masson et Cie, Paris 1954

123 - STOLL R. et MARAUD R.

Introduction à l'étude des malformations
Gauthiers Villars, Paris 1965

oOo

